

В. В. АБРАМЧЕНКО

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ
К РОДАМ**



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
1991

В. В. АБРАМЧЕНКО

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ
ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ
К РОДАМ

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
1991

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение	6
Глава I. Современные представления о причинах возникновения родовой деятельности	8
1.1. Роль центральной нервной системы	8
1.2. Психологическая готовность женщины к родам	11
1.3. Катехоламины	14
1.4. Эндокринология родов	17
1.4.1. Эстрогены	18
1.4.2. Простагландины	20
Глава II. Гормоны как регуляторы сократительной функции матки	23
2.1. Гормональный контроль обмена стероидных гормонов в матке	24
2.2. Женские половые гормоны и нормальный менструальный цикл	25
2.3. Рецепция половых стероидов маткой	27
2.4. Влияние стероидных гормонов на матку вне беременности	35
2.5. Стероидная рецепция матки при беременности	45
2.6. О взаимосвязи стероидных рецепторов в матке и в сыворотке крови	51
Глава III. Гестагены	55
3.1. Прогестиновые рецепторы	55
3.2. Гестагены в первой половине беременности	58
3.3. Гестагены во второй половине беременности	60
3.4. Антигестагены	65
3.5. Влияние эндогенных и экзогенных гестагенов на плод и новорожденного ребенка	70
Глава IV. Влияние женских половых гормонов на развитие плода и здоровье ребенка	81
4.1. Кинетика гормонального обмена	85
4.1.1. Эстрогены	86
4.1.2. Трансплацентарный переход эстрогенов	88
4.1.3. Оценка фетоплацентарного синтеза эстриола	90
4.2. Эстрадиол	94
4.3. Плацентарные нагрузочные пробы	102
4.4. Сягетин	103
4.5. Антиэстрогены	106

Глава V. Методы психологической и физиопсихопрофилактической подготовки беременных к родам	110
5.1. Общие положения	110
5.2. Психологическая готовность к родам	111
5.2.1. Шкала-опросник количественной и качественной оценки психосоматического состояния беременной и роженицы	113
5.2.2. Методика «САН» (Самочувствие, Активность, Настроение)	117
5.2.3. Шкала реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга — Ю. Л. Ханна	119
5.2.4. Шкала Кетелла (факторный личностный опросник)	123
5.2.5. Психологические методы измерения	126
5.2.6. Миннесотский многофакторный личностный тест (ММР1)	126
5.2.7. Шкала манифестной тревоги Тейлора	127
5.2.8. Опросник нервно-психического напряжения	127
Глава VI. Метод психопрофилактической подготовки беременных к родам	132
6.1. Принципы подготовки беременных к родам	132
6.2. Методика проведения физиопсихопрофилактики	136
6.3. Дифференцированная физиопсихопрофилактическая подготовка беременных к родам групп высокого риска	142
6.3.1. Первородящие старшего возраста	143
6.3.2. Беременные, страдающие ожирением	147
6.3.3. Артериальная гипотония беременных	148
6.3.4. Беременные с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов	149
6.3.5. Варикозная болезнь у беременных	149
6.3.6. Подготовка к родам беременных с прочими экстрагенитальными заболеваниями и отклонениями от нормы в состоянии здоровья	151
6.4. Физические факторы в системе физиопсихопрофилактики	151
6.4.1. Физическое воспитание беременных, цели, задачи, средства	151
6.4.2. Общие положения по подготовке беременных к родам по принципу физического воспитания	153
6.5. Метод аутогенной подготовки беременных к родам	163
Глава VII. Немедикаментозные методы подготовки беременных к родам	176
7.1. Интраназальная электростимуляция	176
7.2. Электростимуляция сосков молочных желез	183
7.2.1. Стимуляция сосков молочных желез с целью созревания шейки матки	184
7.2.2. Контрактильный тест	186
7.2.3. Контрактильный стрессовый тест для определения состояния плода	189
7.3. Иглорефлексотерапия	190
7.3.1. Тормозной метод иглорефлексотерапии с переходом на возбуждающий	192
7.3.2. Электроакупунктура	196
7.3.3. Ультразвуковое воздействие на шейку матки	198
7.3.4. Ламинарии	199

Глава VIII. Медикаментозные методы подготовки беременных к родам	210
8.1. Комплексная медикаментозная терапия	210
8.1.1. Сенсибилизация матки перед родовозбуждением	211
8.1.2. Введение эстрогенов	212
8.1.3. Применение лидазы	213
8.1.4. Применение спазмолитических средств	214
8.1.5. Применение средств, стимулирующих процессы тканевого обмена	214
8.2. Подготовка к родам инфузионной терапией сипетином	215
8.3. Антиоксиданты и антигипоксантаы при подготовке беременных к родам	221
8.4. Подготовка беременных к родам релаксином	222
8.5. Подготовка беременных к родам простагландинами	228
8.6. Адренергические средства	241
8.6.1. Бета-адреноблокаторы	241
8.6.2. Бета-адреномиметики	243
8.7. Метод подготовки беременных глюкокортикоидами и предшественником синтеза норадреналина — Л-ДОПА	247
8.8. Антагонисты кальция при подготовке беременных с патологическим прелиминарным периодом	251
Литература	252

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время большое внимание уделяется диагностике готовности организма женщины к родам. В ряде работ показано клиническое значение определения готовности организма женщины к родам. Состояние готовности к родам может быть выявлено по изменениям, обнаруживаемым в половой системе женщины в виде повышения тонуса, возбудимости и сократительной способности матки, а также в виде наступления зрелости шейки матки и изменений в цитологической картине влагалищных мазков. Наиболее ясное представление о степени выраженности готовности организма женщины к родам дает тщательная пальпаторная оценка зрелости шейки матки.

Готовность организма женщины к родам определяется появлением структурных и функциональных изменений, наступающих перед родами именно в матке. Обнаружение таких изменений свидетельствует о возможности спонтанного начала родов в ближайшее время. О неподготовленности организма женщины к родам свидетельствует наличие незрелой и недостаточно зрелой шейки матки. При спонтанном начале родовой деятельности и отсутствии биологической готовности организма женщины к родам отмечается увеличение частоты оперативного родоразрешения, аномалий родовых сил, увеличение частоты гипоксии плода и асфиксии новорожденного ребенка, родового травматизма у матери, плода и новорожденного, патологических кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах. Эти данные подтверждают актуальность и важность своевременной подготовки женщины к родам.

В современном акушерстве важное место отводится искусственному родовозбуждению. При беременности высокого риска, акушеры вынуждены возбуждать родовую деятельность, чаще всего досрочно, по определенным показаниям со стороны матери или плода — это индуцированные роды. В других случаях искусственное родовозбуждение проводится в срок без медицинских показаний, когда плод достиг полной зрелости, а признаки спонтанных родов отсутствуют. Такое профилактическое родовозбуждение при нормальной беременности называется программными родами. (Абрамченко В. В., Венцаускас А. В., Новиков Е. И., 1989). Запланированные роды в оптимальный срок с хорошим исходом для матери и плода представляют собой новый раздел современного акушерства.

Согласно современным представлениям наиболее бережным способом прерывания беременности при поздних сроках по медицинским показаниям является разрешение женщины через естественные родовые пути посредством медикаментозного возбуждения родовой деятельности, нередко в сочетании с преждевременным вскрытием плодного пузыря. Вместе с тем известно, что одним из важнейших условий, во многом предопределяющим эффективность примененного родовозбуждения, является наличие у женщины оптимально выраженных признаков готовности к родам. Поэтому, прежде чем назначить беременной родовозбуждающую терапию, необходимо правильно оценить ее готовность к родам.

Особо тщательная диагностика готовности к родам должна осуществляться при сочетании медикаментозного родовозбуждения с преждевременным вскрытием плодного пузыря. Применение медикаментозного родовозбуждения вместе с преждевременной амниотомией у женщин при отсутствии или недостаточной выраженности признаков готовности к родам далеко не всегда приводит к «развязыванию» адекватной родовой деятельности. Если роды в подобных случаях все-таки начинаются, то они, как правило, приобретают затяжное течение. Кроме того, возникает опасность наступления чрезмерного длительного безводного промежутка и инфицирования родовых путей со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Досрочное прерывание беременности довольно распространено в интересах здоровья матери, особенно при тяжелых формах позднего токсикоза, при некоторых экстрагенитальных заболеваниях (сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и др.). До некоторой степени в этих случаях соблюдаются и интересы плода, поскольку тяжелая патология матери всегда создает потенциальную угрозу плоду.

Досрочное прерывание беременности в интересах плода является, по существу, новой главой акушерства, получившей сравнительно недавно право на существование. Этому в основном способствовали два обстоятельства. Первое касается установившегося в настоящее время взгляда, согласно которому при ведении беременности и родов должны быть полностью учтены интересы не только матери, но и плода. При этом следует иметь в виду обеспечение рождения не только живого, но и здорового ребенка. Второе обусловлено достижениями современной науки, позволяющими расширить наши возможности, правильно оценивать состояние внутриутробного плода и усовершенствовать методы родоразрешения.

Следует подчеркнуть, что досрочное прерывание беременности предполагает вмешательство врачей при разном сроке беременности, в том числе и на последней ее неделе до возникновения спонтанной родовой деятельности, с расчетом получить жизнеспособного ребенка.

В последние годы наиболее широкое распространение получил способ комплексной подготовки к родам, включающий в себя внутримышечное введение в течение 6—8 дней эстрогенов, спазмолитиков, ферментов. Однако данный метод подготовки беременных к родам приводит к оптимальной биологической готовности лишь в половине случаев.

В настоящее время разработаны новые методы немедикаментозного и медикаментозного воздействия с целью ускоренного формирования готовности женщины к родам (ректальное введение свечей с эстрадиолом, ультразвуковое воздействие на шейку матки, иглорефлексотерапия, ламинарии, инфузионная терапия сигетином, введение простагландиновых гелей интравагинально, интрацервикально и др.).

Нам представляется, что умелый подбор и комплексное применение перечисленных современных методов подготовки к родам в сочетании с психопрофилактической подготовкой беременных позволит абсолютному большинству беременных перед родами достичь оптимально выраженной биологической готовности.

В сравнении с другими трудами подобного типа (Хечинашвили Г. Г., 1974; Михайленко Е. Т., Чернега М. Я., 1988 и др.), наша работа предлагает читателю обновленную концепцию, преследуя при этом тройную цель: предложить широкий, научно достоверный исторический обзор того, что уже сделано в клинической диагностике биологической готовности организма женщины к родам; внести ясность в проблематику досрочного прерывания беременности и терминированных родов и, наконец, осветить немедикаментозные и медикаментозные методы подготовки беременных к родам.

Таким образом, эффективная подготовка к родам играет большую роль в снижении перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Такой путь вполне отражает с современных позиций профилактическое направление советской медицины.

Глава I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРИЧИНАХ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

1.1. Роль центральной нервной системы

Основная роль в подготовке организма женщины к родам принадлежит центральной нервной системе. С ее помощью направляются и поддерживаются на соответствующем уровне все физиологические процессы, совершающиеся в организме беременной, в том числе процесс родов (Николаев А. П., 1968; Яковлев И. И., 1969; Новиков Ю. И., Хечинашвили Г. Г., 1976; Хечинашвили Г. Г., 1974). Особое внимание должно обращать на два физиологических феномена — условный рефлекс и доминанта, открытые и введенные в мировую нейрофизиологию

корифеями отечественной науки И. П. Павловым и А. А. Ухтомским, принадлежат к фундаментальным понятиям современной физиологии высшей нервной деятельности. А. А. Ухтомский в учении о доминанте, в частности, доминанты как рабочего принципа нервных центров, приводит основные черты доминанты: 1) повышенная возбудимость, 2) стойкость возбуждения, 3) способность к суммированию возбуждения, 4) инерция. Таким образом, по А. А. Ухтомскому, доминанта (от латинского *dominare* — господствовать) в физиологии — временно господствующий рефлекс, которым направляется для данного времени работа центральной нервной системы. В учении о доминанте подчеркивается, что нервная система представляет единое целое, в котором рефлекс на данный стимул не происходит с постоянным эффектом, независимо от целого; особое внимание обращается на межцентральные влияния, которые могут приобрести преобладающее значение для хода реакции. В. С. Русинов (1987) полагает, что если «центр» подготовлен к реагированию, например, предварительными слабыми адекватными стимулами или гуморальными влияниями, возбудимость его повышена и он способен суммировать возбуждение от импульсов независимо от их модальности, то центр становится доминирующим как раз под влияниями этих импульсов. Положение о том, что доминирующий «центр» подкрепляет свое возбуждение посторонними импульсами, есть один из основных моментов в учении о доминанте.

При развитии доминанты посторонние для доминирующего центра импульсы, продолжающие поступать в организм, идут на подкрепление текущей установки, доминирующей в данный момент деятельности организма. А. А. Ухтомский создал концепцию доминанты как общего принципа работы нервной системы.

В норме доминанта представляет собой функциональное объединение нервных центров — рефлекторную систему, с одной степенью свободы, состоящее из относительно подвижного коркового компонента и субкортикальных, вегетативных и гуморальных компонентов. Учение А. А. Ухтомского о доминанте, в основных чертах намеченное в работе 1911 г., было сформулировано в 1923 г. Еще в 1911 г. А. А. Ухтомский писал, что есть целые периоды в жизнедеятельности организма, когда в нем развивается временно одна главенствующая и устойчивая цепь возбуждений: в это время можно наблюдать то состояние нервной системы, когда вновь приходящие раздражения действуют преимущественно в смысле подкрепления существующих возбуждений. Таким образом, доминанта есть временно господствующая рефлекторная «физиологическая система», направляющая работу нервных центров в данный момент. Понятие доминантного очага не противоречит понятию доминирующей физиологической системы. Доминантный очаг может локализоваться в спинном мозгу, в подкорковых структурах или в коре большого мозга, поэтому по первичному

очагу. отличают спинномозговую доминанту, подкорковую или корковую.

Доминанта образуется как рефлекторная физиологическая система обязательно с первичным очагом в одном из отделов ЦНС (Русинов В. С., 1987).

Физиология доминанты связана с рядом проблем: как фактор поведения она тесным образом связана с высшей нервной деятельностью и психологией; как временно господствующий очаг, при определенных условиях вызывающий доминантные реакции, будет ли это в спинном или в среднем мозге, или в коре большого мозга — она связана с вопросами физиологии центральной нервной системы. В. С. Русинов (1987) подчеркивает, что было бы неправильно под доминантным очагом понимать конгломерат нервных клеток, расположенных в виде ядра серого вещества в каком-либо месте ЦНС.

А. А. Ухтомский рассматривал доминанту как «временно господствующий рефлекс, которым трансформируется и направляется для данного времени, при прочих равных условиях, работа прочих рефлекторных дуг и рефлекторного аппарата в целом». Р. А. Павлыгина (1987) отмечает, что стойкое возбуждение в центре возникает, как правило, при длительном или неоднократном активировании рефлекторной дуги. Если наносится кратковременное раздражение, то возбуждение в центре не имеет длительного характера и доминанта не формируется. Очаг стойкого возбуждения в ЦНС может быть создан не только рефлекторным путем, но и «под влиянием внутренних гормонов организма».

Доминантный очаг обладает повышенной возбудимостью. Созданный доминантный очаг легко переходит в тормозное состояние. Недаром А. А. Ухтомский рассматривал доминанту как преддверие парабриоза. А. А. Ухтомский различал два вида торможения доминанты: экзогенное и эндогенное. Экзогенное торможение происходит за счет появления в ЦНС более сильного очага возбуждения. Р. А. Павлыгина (1987) при исследовании разного вида доминант получила данные, свидетельствующие о том, что при длительной суммации приходящих возбуждений настолько возрастает уровень возбуждения в доминантном очаге, что он легко переходит в тормозное состояние. Этот процесс часто имеет волнообразный характер. Торможение опять сменяется возбуждением, восстановление доминанты обусловлено силовыми соотношениями действующих раздражителей. Торможение, возникшее при «перевозбуждении» доминантного очага, имеет охранительное значение.

Р. А. Павлыгина (1987), на основании собственных экспериментальных исследований считает возможным, изучаемые рефлексы, которые выработаны на основе доминанты, вынести в особую группу и обозначить их как эндогенные условные рефлексы. По мнению Т. Б. Швец-Тэнзта-Гурий (1987) доминанта, как внутреннее состояние, определяющее характер взаимодействия

организма со средой, является многофакторной и функциональная организация работы мозга во время каждого действия организма зависит от того, какие внутренние и внешние факторы являются наиболее весомыми в формировании конкретного поведения.

П. В. Симонов (1987) подчеркивает продуктивность принципа доминанты для анализа естественнонаучных основ таких ключевых понятий общей психологии как личность, воля, творческая интуиция, самодетерминация поведения человека и его воспитание.

В акушерской практике рядом ученых был сформулирован принцип родовой доминанты (Аршавский И. А., 1957; Яковлев И. И., 1957, 1961, 1963). О наличии хорошо сформированной родовой доминанты в ЦНС свидетельствуют ряд характерных особенностей на энцефалограммах (Лебедева Л. И., Орлов Р. С., 1969; Новиков Ю. И., Хечинашвили Г. Г., 1976).

Неосложненному течению беременности и вынашиванию плода способствует наличие гестационной доминанты. По данным Ю. И. Новикова, Г. Г. Хечинашвили (1976) в период времени, охватывающий последние 1,5—2 недели беременности, известный под названием подготовительного периода к родам, заканчивается подготовка к предстоящему родовому акту, выражающаяся в завершении формирования родовой доминанты. Однако изменения, связанные с формированием родовой доминанты, наступают не только в ЦНС. Изменения в связи с беременностью и родами касаются всего организма, поэтому понятие «родовая доминанта» объединяет в единую динамическую систему как высшие нервные центры, так и исполнительные органы (Абрамченко В. В., Новиков Е. И., 1985).

Перед наступлением родов в органах половой сферы обнаруживаются наиболее ярко выраженные изменения, указывающие на предродовую подготовку. Иначе говоря, по изменениям, наступающим в половом аппарате, можно довольно точно судить о формировании у женщин так называемого «периферического звена» родовой доминанты.

В наступлении и разворачивании родового акта основную роль играют внутренние раздражители-импульсы, исходящие от плодного яйца и самой беременной матки. Чтобы матка могла регулярно сокращаться, должна быть, с одной стороны, ее «готовность», а с другой — обеспеченность соответствующей регуляцией со стороны ЦНС (Хечинашвили Г. Г., 1975).

На основании приведенных выше данных можно заключить, что выражение «биологическая готовность женщины к родам» по существу тождественно понятию «родовая доминанта».

1.2. Психологическая готовность женщины к родам

Современные акушеры придают большое значение психологическому состоянию женщины непосредственно перед родами и

в процессе последних, так как от него во многом зависит физиологическое течение родового акта. По сути дела к созданию оптимально выраженной психологической готовности к родам и направлен разработанный советскими авторами и получивший всемирное признание метод физиопсихопрофилактической подготовки беременной к родам. Установлено, что от конкретного психологического состояния женщины во время родов зависит выбор соответствующего метода или способа обезболивания (Абрамченко В. В., 1973). В свою очередь, от степени выраженности биологической и психологической готовности женщины к родам, во многом зависят особенности течения и ведения последних и, в частности, определяются условия и показания для применения различных фармакологических средств. Однако, если для уточнения биологической готовности к родам в настоящее время применяется ряд тестов, то методов объективной оценки степени выраженности психологической готовности женщины к родам до последнего времени не было предложено.

С целью максимальной объективизации оценки психологической готовности к родам, была разработана специальная методика — шкала количественной и качественной оценки психосоматического состояния женщины (Абрамченко В. В., 1976; Немчин Т. А., Абрамченко В. В., 1976). Психический стресс в акушерской практике приобретает в последнее время все большее значение. В современных исследованиях отечественных ученых показано, что при умственно-эмоциональном перенапряжении во время беременности имеется ряд особенностей в течении родов: увеличивается частота преждевременного отхождения вод, увеличивается продолжительность родового акта, возникают аномалии родовых сил, более часто применяются утеротонические средства в родах, увеличивается частота гипоксии плода и новорожденного ребенка. (Сырица А. О., 1987). В работе П. Я. Кинтрая, В. И. Курчишвили (1987) выявлена взаимосвязь между родовым стрессом и патологической аутогибернации плода. Авторы полагают, что роды, являясь болезненным процессом, могут явиться источником стресса как для роженицы, так и плода. За стрессовые реакции ответственны в первую очередь эндогенная опиоидная система — у рожениц возрастает концентрация эндогенных опиоидных пептидов в процессе родов, достигая максимума в наиболее болезненный, второй период родов. У плодов же в процессе родов не наблюдается корреляции между активностью его эндогенной опиоидной системы и родовым стрессом матери, а выявляется зависимость от степени тяжести интранатальной гипоксии, что свидетельствует об активации собственной эндогенной опиоидной системы плода и ее самостоятельном функционировании. В. М. Астаховым (1986) предложена комплексная дородовая подготовка беременных, которая является эффективной психо-физической подготовкой женщин с перенашиванием к родам, обеспечивает улучшение состояния гемодинамики, кардио-респираторной, мы-

шейной систем матери, способствует улучшению адаптационных механизмов плода к гипоксии и переходу во внеутробное состояние. Здесь же уместно назвать и работу Vargassi и соавт. (1989), в которой изучались вопросы о влиянии физических упражнений на содержание в плазме крови матери бета-эндорфина и перцепцию боли. При применении физических дозированных упражнений отмечается повышение уровня бета-эндорфина в родах и уменьшается перцепция боли и уменьшается степень психического стресса в родах.

Значительными также являются работы, прослеживающие пути влияния социальных факторов при беременности, о необходимости изучения физических, психических и социальных факторов, а также связи между производственной деятельностью и течением беременности (Flachowsky, Schwanebeck, 1986). Magni и соавт. (1986) для выяснения роли различных психосоциальных факторов в возникновении акушерских осложнений провели интервью с 319 беременными с помощью специальных анкет. Основное внимание уделяли влиянию стрессовых ситуаций в жизни женщины в течение года до исследования, состоянию тревоги, связанной и не связанной с беременностью, особенностям социальных контактов и способам преодоления трудных жизненных ситуаций. Опрос проводили в первые 6 мес. беременности. Учитывали те осложнения, которые возникали после обследования. У 142 (44,5%) женщин отмечены различные акушерские осложнения, главным образом преждевременные роды, вторичная слабость родовой деятельности, стремительные роды, неудовлетворительное состояние новорожденного после рождения (оценка по шкале Апгр ниже 7 баллов). У 177 женщин беременность и роды протекали без осложнений. Частота стрессовых ситуаций была одинаковой в обеих группах. Однако психологические особенности личности женщин имели ряд отличий. По мнению авторов, возникновение акушерских осложнений зависит от умения женщины справляться с жизненными трудностями, от социальной контактности и других психологических особенностей личности. Suonio и соавт. (1986) показали зависимость между длительностью родов и наличием выраженного страха и психического напряжения при беременности и в родах и в то же время не выявлено его отрицательного влияния на состояние новорожденного по данным клиники и кислотно-основного состояния крови новорожденного.

Следует отметить, что в ряде работ предложены психологические аспекты терапевтических мероприятий программы подготовки женщины к родам и в этих случаях, за счет снижения эмоционального напряжения отмечается улучшение в состоянии плода и более быстрая адаптация новорожденных в первые дни жизни ребенка. (Ringler, 1981; Nordström et al., 1988). В наших исследованиях (Абрамченко В. В., 1973; Петров-Маслаков М. А., Абрамченко В. В., 1977) были изучены особенности состояния новорожденных (неврологическое обследование, электромиогра-

фия, количественное определение мышечного тонуса) в группе беременных, прошедших психопрофилактическую подготовку и не прошедших ее. Установлено, что состояние новорожденных было значительно лучше в группе беременных, прошедших психопрофилактическую подготовку. Повышается число положительных оценок по шкале Апгар, клиническая характеристика приближается к таковой в группе с нормальным течением родов. То же можно сказать и о хронометрической, тонометрической и электромиографической характеристиках. Отсюда может быть сделан вывод о довольно мощном терапевтическом действии психопрофилактики на состояние внутриутробного плода и новорожденного ребенка. Однако улучшение в двигательной сфере, видимо, нагряпает вторично вследствие улучшения кровоснабжения и снижения чувствительности к гипотоксическому стрессору в родах, поскольку изменений в функциональной структуре рефлексов при использовании психопрофилактических методов подготовки при нормальном течении родового акта обнаружить не удалось. В другой работе Ringler и соавт. (1986) показано неоднозначное отношение женщин к вопросу о совместном пребывании матери и новорожденного, о грудном вскармливании. Sendeka (1987) изучили влияние психопрофилактики на процессы кормления грудью. Установлено: у 300 беременных с психопрофилактикой (200-контроль) длительность кормления грудью была в два раза продолжительнее, чем в контроле. В сроки между 12 и 24 неделями жизни ребенка в основной группе также в два раза больше матерей кормили грудью и в три раза больше кормили грудью в сроки 24 недели и больше жизни новорожденных детей. Процент кормящих матерей свыше 12 нед. повысился на 15,4%. Таким образом, психопрофилактика благоприятно влияет на продолжительность грудного кормления.

1.3. Катехоламины

Катехоламины представлены в животном организме тремя производными, последовательно превращающимися друг в друга от ДОФА в дофамин, затем в норадреналин и в адреналин. В надпочечниках сохраняется основное количество адреналина и норадреналина. Параганглии являются продуцентами норадреналина (а не адреналина) и обеспечивают локальное снабжение катехоламинами близлежащих органов и тканей.

Источником норадреналина в крови являются симпатические нейроны, главным образом терминали их аксонов, в которых также происходит накопление медиатора. Приходящие по нервам импульсы высвобождают в первую очередь норадреналин, находящийся в пузырьках, а при сильной и длительной стимуляции медиатор выходит из клеточных запасов. Общее содержание аминов в гранулах снижается незначительно (на 2—4%), а затем он восполняется за счет синтеза. Физиологические эффекты катехо-

адреналина многообразны и касаются практически всех систем организма.

Под влиянием половых гормонов изменяется уровень норадреналина в матке. Это отличает адренергические нервы половых органов от других симпатических нейронов, при этом короткие нейроны больше подвержены действию половых стероидов, чем длинные. Так, введение эстрадиола приводит к увеличению содержания норадреналина в матке, влагалище, яйцеводах у разных видов животных (Sjöberg, 1968; Thorbert, 1978). Отмечаются увеличение числа нервных элементов со специфической флуоресценцией и усиление ее интенсивности, наиболее отчетливо выраженные в матке. Результаты гистохимических исследований подтверждены количественно (Larsson et al., 1984). Кроме того, авторы при биохимическом анализе показали, что содержание норадреналина в матке кролика при введении эстрадиола не меняется, но так как масса органа увеличивается почти вдвое, то концентрация норадреналина в расчете на массу ткани увеличивается в 2 раза. Sakoda (1980), изучив *in vivo* эффекты адреналина у кролика и человека, выявил эффекты эстрогенов, а также сочетания эстрогенов и прогестерона. На основании наблюдений, автор показал, что спонтанные сокращения в роге и шейке матки кролика при введении эстрогенов были сильнее, чем у них же при беременности или введения сочетания эстрогенов и прогестерона. Адреналин в концентрации 10^{-5} г/кг вызывал однозначный ответ как рога, так и шейки матки при введении эстрогенов кроликам. Эти реакции можно разделить на 3 фазы: 1-я — ответ матки в виде сокращения осуществляется через α -адренорецептор; 2-я часть элемента, идентичного α -адренергическому ответу миометрии; 3-я — реакция миометрии в виде релаксации, опосредуемая через β_2 -адренорецепторы. Ацетилхолин (10^{-3} г/кг) и неостигмин (10^{-5} г/кг) приводит к усилению сокращения в роге матки и шейки матки кролика. Этот эффект блокируется атропином, что дает основание предполагать наличие парасимпатического контроля в роге и шейке матки. У человека в теле и шейке матки адреналин (фенилэфрин) и ацетилхолин увеличивают сокращения, а тербуталин уменьшает сокращения, обнаруживая схожий феномен, который был выявлен в эксперименте на кроликах. Можно предположить, что схожий автономный нервный контроль может быть как у кролика, так и у человека. (Абрамченко В. В., 1988).

В последние дни беременности только небольшое количество норадреналина может быть обнаружено в матке. Значительное уменьшение уровня норадреналина отмечено у морских свинок, которые часто имеют плоды только в одном маточном роге. Снижение концентрации норадреналина наблюдается также и в маточном роге без плодов, точно так же как в растянутом и истонченном маточном роге с плодами, что не зависит от механических или гуморальных факторов. Снижение в матке содержания нор-

адреналина по мнению ряда авторов (Ракицкая В. В., Чудинов Ю. В., Аржанова О. Н., Абрамченко В. В., 1985 и др.), проводивших опыты на морских свинках, кроликах, собаках, у человека, носит характер защиты от фето-плацентарной ишемии во время генерализованной симпатической активации у матери. Это предположение имеет существенное значение, так как находит подтверждение в эксперименте (Karlsson, 1974). Исследование проведено на беременных крольчихах. Установлено снижение маточно-плацентарного кровотока на 1/3 при гипоксии, связанное с высвобождением катехоламинов. В то же время выявлено отсутствие подавляющего действия гипоксии на сосуды миометрия и плаценты при ее сочетании с блокадой α -адренорецепторов.

В. В. Ракицкая и соавт. (1985) выявили изменения содержания катехоламинов в матке крысы в разные сроки беременности, родах, послеродовом периоде. Характерной особенностью адренергической иннервации является снижение интенсивности флюоресценции, что говорит об уменьшении количества адренергических волокон. О. Н. Аржанова, Ю. В. Чудинов, В. В. Абрамченко (1985) изучили сократительную активность миометрия и уровень катехоламинов в крови во время физиологических и патологических родов. Показано, что адреналин возбуждает сократительную активность небеременной матки и тормозит спонтанную родовую деятельность, в то время как норадреналин вызывает сокращения беременной матки. Можно предположить, что уменьшение количества адреналина и увеличение содержания норадреналина в матке являются одним из механизмов, индуцирующих начало родов (Абрамченко В. В., 1988). Так, при слабой родовой деятельности содержание адреналина в плазме крови не отличалось существенно от такового при нормальных родах, в то время как содержание норадреналина было почти в 2 раза меньше, чем у здоровых рожениц ($1,10 \pm 0,06$ и $2,17 \pm 0,11$ мкг/л плазмы соответственно). Таким образом, при нарушении моторной функции матки при слабой родовой деятельности выявляется снижение концентрации катехоламинов в основном за счет норадреналина. При изучении этих механизмов необходимо учитывать спонтанную сократительную активность изолированных полосок миометрия матки в зависимости от степени растяжения (Шелковников С. А., Савицкий Г. А., Абрамченко В. В., 1986). В противоположность этому Zusrap и соавт. (1981) выявили обильную и распространенную флюоресценцию катехоламинов беременной матки в связи с кровеносными сосудами и в стенках кровеносных сосудов при глубокой биопсии образцов миометрия из истмуса матки и края плацентарной площадки. При исследовании миометрия из плацентарного и антиплацентарного ложа количественным радиоэнзиматическим методом определяли уровень норадреналина, адреналина и допамина. Допамин и адреналин находятся в сравнимых количествах как в беременной, так и в небеременной матке, но имеется существенное уменьшение

уровня норадреналина на 1 г ткани в беременной матке ($0,95 \pm 0,23$ нг/г) по сравнению с небеременной ($7,76 \pm 1,65$ нг/г). Эти результаты подтверждаются данными Barnett и соавт. (1983). Zuspan и соавт. (1981) обнаружили, что маточная концентрация норадреналина и адреналина при гипертензивных формах гестозов выше, чем при нормальной беременности; это указывает на важную роль катехоламинов в этиологии и поддержании гипертензии. При гипертензии беременных содержание норадреналина бывает меньше, чем у здоровых беременных.

Таким образом, чтобы матка могла регулярно сокращаться, должна быть, с одной стороны, ее «готовность», а с другой — обеспеченность соответствующей регуляцией со стороны ЦНС.

1.4. Эндокринология родов

Во время беременности и родов происходит перестройка функции всех эндокринных желез женщины. Наряду с этим отмечается и возрастающая активность желез внутренней секреции растущего плода. Огромную роль играет и специфическая железа беременных — плацента. Данные современной литературы указывают на то, что наиболее важное значение среди гормонов, участвующих в изменении гормональных взаимоотношений в организме беременных, принадлежит эстрогенам, прогестерону, кортикостероидам и простагландинам, которые во многом определяют особенности течения беременности и родов (Хечинашвили Г. Г., Абрамченко В. В., Волков Ю. Л., Новиков Е. И., 1982). Однако исследования последних лет показали, что прогестерон и эстрогены играют лишь вспомогательную роль в наступлении родов (Fuchs, Fuchs, 1984). Многие авторы (Кацулов А. Г., 1978; Персианинов Л. С. и др., 1975; Тохиян А. А., 1979) обнаружили в клинических и экспериментальных работах антиконтрактальное действие прогестерона на беременную матку и уменьшение его содержания в плазме крови перед родами. У овец и коз перед родами устанавливается наименьшая концентрация прогестерона в плазме крови и повышается уровень эстрогенов. Liggins и соавт. (1977) показали, что у женщины отношение эстрадиол/прогестерон перед родами повышается и это имеет прямое этиологическое отношение к началу родов. Эта мысль может быть убедительно подкреплена результатами А. Г. Кацулова (1978), который показал, что концентрация прогестерона в крови у беременной женщины достигает максимума (134—156 нг/мл) при сроке 36—37 нед. беременности и резко снижается (89—105 нг/мл) перед родами. В последних работах автора отмечено, что в конце беременности в организме женщины появляется протеин, который связывает прогестерон в амнионе и хорионе.

По мнению Н. С. Бакшеева (1976), под действием прогестерона уровень мембранного потенциала достигает величин, превышающих критические, обеспечивающих выход потенциалов дей-

ствия и развитие механической активности маточной клетки. Мышечная клетка находится в состоянии своеобразного физиологического покоя, становясь малочувствительной к механическим, физическим и фармакологическим стимуляторам. На основании этих данных можно заключить, что прогестерон является одним из факторов, влияющих на наступление родов. Ив. Пенев и соавт. (1987) полагают на основании своих собственных исследований о том, что функциональный лютеолизис — вероятная причина возникновения родовой деятельности. Авторы в динамике спонтанных родов в сыворотке крови матери определяли динамику изменения уровня ХГ, ЛГ, кортизола, эстриола, прогестерона и 17-гидроксипрогестерона. Сделан вывод, что изменения в процессе родов в большей степени касались изменения концентрации 17-гидроксипрогестерона в крови роженицы и в меньшей степени уровня прогестерона. В связи с этим высказывается предположение о том, что одним из пусковых механизмов возникновения родовой деятельности является функциональный лютеолизис. Sbarra и соавт. (1983) выявили взаимосвязь между фагоцитозом и началом родов, при этом выделение лизосомальных энзимов из амниона в амниотическую полость приводит к тому, что отмечается резкий подъем синтеза простагландинов, которые в свою очередь приводят к началу родов.

1.4.1. Эстрогены.

Широко распространено мнение о том, что самой важной предпосылкой для начала родов является высокая концентрация эстрогенов в крови (Казанская Н. И., Андросова Е. Н., 1972; Аничкова З. Я. и др., 1967; Бакшеев Н. С., Орлов Р. С., 1976; Калганова Р. И. и др., 1976; Абрамченко В. В. и др., 1981). У беременных с высокой экскрецией эстрогенов с мочой роды начинаются своевременно. При гипоэстрогении различной этиологии беременность нередко бывает перенесенной (Девизирова А. С., 1966; Левинсон Л. Л., 1969). При хронологически и особенно при биологически перенесенной беременности экскреция эстрогенов с мочой в два раза ниже, чем при нормально доношенной беременности (Кацулов А. Г., 1978). Cleary, Yong (1974) установили, что концентрация эстрогенов в крови беременных женщин постоянно повышается до начала родов. По их данным, концентрация эстрадиола в плазме крови при сроке беременности 36 нед. составляет 10,3 нг/мл, а к началу родов достигает 17—18 нг/мл. Перед родовым актом у женщины происходят резкие изменения соотношения эстрогенов и прогестерона, что играет важную роль в начале родов (Тохиян А. А., 1979). Наикката и соавт. (1979) наблюдали, начиная со II триместра беременности и до ее окончания, увеличение содержания эстрогена и эстрадиола в миометрии, причем более значительное, чем увеличение концентрации прогестерона.

Гормоны надпочечников плода.

Точное значение гормонов надпочечников плода в этом процессе не установлено; однако считается, что они также имеют вспомогательное значение (Fuchs, Fuchs, 1984). В последнее десятилетие показана роль надпочечников плода в перенашивании беременности и начале нормальных родов. Установлено, что в последние 10 дней беременности у свиньи адренкортикальная активность плода повышается и достигает максимума в день родов. Murphy (1973) установил, что у женщин, которым производят кесарево сечение без родовой деятельности при сроке беременности 34—41 нед., концентрация кортизола в пуповинной крови в 3—4 раза ниже (23,7 нг/мл), чем у женщин, которые нормально рожают через естественные родовые пути (76,8 нг/мл). Smith и Shearman (1974) считают, что уровень кортикостероидов в пупочной артерии становится максимальным (255,6 нг/мл) на 37-й неделе беременности, когда плод достигает зрелости. Кортизол и прогестерон являются антагонистами как в плазме крови, так и в матке. Фетальный кортизол оказывает ингибирующее действие на прогестерон и тем самым стимулирует активность миометрии. Кроме того, кортизол повышает активность эстрогенов и простагландина Φ_{2a} в плаценте.

Большую роль надпочечников плода в развитии родовой деятельности признают также и другие авторы (Паллади Г. А. и др., 1978; Murphy, 1973; Cawson et al., 1974; Talbert et al., 1977). Надпочечники матери играют меньшую роль. Механизм действия кортизола не ограничивается «ферментативным» созреванием плода (например, его легких). Кортикостероиды плода проникают в околоплодные воды, децидуальную оболочку, занимают рецепторы прогестерона, разрушают лизосомы клеток и повышают синтез простагландинов, что может привести к возникновению родовой деятельности. Повышение синтеза эстрогенов в III триместре беременности закономерно связано с повышением синтеза дегидроэпиандростерона надпочечниками плода. В плаценте из дегидроэпиандростерона через ряд звеньев синтезируются эстрогены, которые повышают синтез актомиозина и увеличивают количество рецепторов окситоцина в миометрии. Увеличение концентрации эстрогенов в околоплодных водах сопровождается повышением синтеза простагландинов.

В возникновении родовой деятельности важную роль играет окситоцин плода. Обнаружено, что при концентрации окситоцина в околоплодных водах более 10 нг/мл родовая деятельность начинается спонтанно. В конце беременности повышается количество рецепторов к окситоцину и возрастает чувствительность к нему миометрии. В опытах *in vitro* под действием окситоцина отмечено повышение продукции простагландинов и освобождения Са в клетке. Pokoly и соавт. (1975) установили, что у женщин, которым проводилось кесарево сечение при отсутствии родовой

деятельности, содержание ПГЕ и ПГФ в околоплодных водах намного ниже, чем у женщин, рожавших через естественные родовые пути.

1.4.2. Простагландины.

Стимуляция мышцы матки во время родов осуществляется в результате взаимодействия окситоцина и ПГФ_{2a}. Предполагают, что окситоцин играет наиболее важную роль в начальной фазе родов, тогда как для их прогрессирования необходим повышенный синтез ПГФ_{2a}. Роль ПГЕ₂ в процессе родов пока не установлена, однако он, по-видимому, необходим для созревания шейки матки. Обнаружение максимальных концентраций рецепторов окситоцина в миометрии в родах является подтверждением того, что этот гормон индуцирует «пусковой механизм» сокращений матки. Важное значение имеют факторы, регулирующие образование рецепторов, к числу которых предположительно относятся стероиды. Окситоцин является одним из стимуляторов, повышающих синтез простагландинов в матке. Сочетание увеличенного содержания рецепторов окситоцина в тканях матки и повышенная активность простагландин-синтетазы являются решающими факторами в механизме развития родов. Образование во время родов разрыва соединений между клетками миометрия необходимо для синхронизации и прогрессирования его активности. По-видимому, координирование образования рецепторов окситоцина, синтеза простагландинов и образования разрывов имеет важное значение для наступления и поддержания родовой деятельности (Fuchs, Fuchs, 1984). Saton и соавт. (1979) показали, что концентрация ПГЕ и ПГФ у женщин в околоплодных водах непрерывно повышается в конце беременности и в течение родов.

При слабости родовой деятельности концентрация простагландинов в 1,5 раза меньше, чем при нормальных родах. Эти данные свидетельствуют о том, что ПГ необходимы для наступления родовой деятельности (Абрамченко В. В., Новиков Е. И., 1985).

Установлено, что синтез ПГ происходит в децидуальной оболочке. В последние годы появились сообщения, которые расширили наши представления о предварительном звене простагландинового синтеза и легли в основу новой гипотезы начала родов. В серии последовательных публикаций (Gustavii, 1975; Schultz et al., 1975; Schwarz et al., 1975; Beazley, 1979) показано, что ПГ синтезируются из ненасыщенных жирных кислот и нестерифицированная (свободная) арахидоновая кислота является непосредственным предшественником ПГФ.

Отмечено также резкое увеличение в амнионе к началу родов и в начале родов уровня арахидоновой кислоты. При беременности происходит накопление эстерифицированной арахидоновой кислоты, источником которой являются глицерофосфолипиды оболочек плодного яйца. Арахидоновая кислота образуется под дей-

ствием фосфолипазы, которая содержится в лизосомах клетки (Okasaki et al., 1978).

В 1975 г. Gustavii (1975) предложил следующую теорию начала родов: под воздействием изменения концентрации эстрогенов и прогестерона наступают изменения в децидуальных лизосомах, освобождается энзим фосфолипаза А, которая действует на мембранные фосфолипиды, освобождая арахидоновую кислоту и другие предшественники ПГ. Последние под действием простагландиновых синтетаз превращаются в простагландины, которые и вызывают появление сокращений матки. После разрушения лизосом происходит повышение активности фосфолипазы А. Нарушение мембран лизосом могут вызвать травмы, резкий сдвиг осмолярности, интраамниальное введение гипертонических растворов, вскрытие плодного пузыря, сдвиг кислотно-основного состояния, воспалительные изменения оболочек плодного пузыря и т. д. На ферментативную активность лизосомы оказывают влияние эстрогены и прогестерон. Из арахидоновой кислоты в оболочках плодного яйца синтезируется ПГЕ, в децидуальной оболочке — ПГФ. ПГ ингибирует задержку Са в клетке, и он освобождается, вызывая сокращение миомеритрия.

Маточная контракция приводит к децидуальной ишемии, которая стимулирует дальнейший выброс лизосомальных энзимов, после чего цикл простагландинового синтеза входит в стабильную фазу. Coats и соавт. (1977) также считают, что начальным стимулом для освобождения ПГФ является изменение отношения эстрогены/прогестерон, которое наступает перед родами. Sellers и соавт. (1980) выявили повышение в периферической плазме крови уровня 13, 14-дегидро-15-кетопростагландина после амниотомии в течение 30 мин и отсутствие изменений концентрации окситоцина. Те же авторы установили, что особенно резко концентрация ПГ увеличилась у женщин, у которых после вскрытия плодного пузыря началась регулярная родовая деятельность.

Идентичные закономерности, но в экспериментах на овцах были установлены Mitchell и соавт. (1977). Kinoshita и соавт. (1979) исследовали уровень метаболитов ПГФ в плазме крови, амниотической жидкости, в моче во время беременности и родов и снижение их уровня через 3—12 ч после родов.

Средний уровень ПГФ, по данным Тамбугаја и соавт. (1977), значительно ниже в амниотической жидкости при перенесенной беременности, чем при сроке беременности 38—40 нед.

Выявлено увеличение концентрации ПГФ в плазме крови к концу беременности, чем и усиление маточной активности в это время, может быть обусловлено. По мере прогрессирования родов имеет место постоянное повышение содержания в крови ПГФ и ПГЕ. Это подтверждает положение о том, что повышение внутриматочного синтеза ПГ служит причиной появления и усиления маточных сокращений, приводящих к благоприятному окончанию родов (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988).

Показано также, что причина значительного увеличения продукции ПГЕ и ПГФ в децидуальной ткани и миометрии человека является окситоцин. К началу родов уровень окситоцина, вырабатываемого фетальным нейрогипофизом, увеличивается. Окситоцин как из фетального, так и из материнского организма может быть источником повышенного синтеза ПГ. Окситоцин стимулирует продукцию ПГ в беременной матке, тогда, когда матка чувствительна к окситоцину, а ПГ в свою очередь повышают потенцию окситоцина и вызывают сокращения миометрия и дилатацию шейки матки.

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

Klaus (1968) выдвинул оригинальную теорию родов. На основании экспериментальных данных высказывается мнение о том, что эстрогены не способны вызывать родовую деятельность, но вызывают гипертрофию мышечных элементов матки. Этот процесс длится вплоть до начала родовой деятельности. При этом увеличивается масса мышц и, следовательно, сократительная функция матки. Количество гестагенов, фиксированных в мышце матки, становится недостаточным. Родовая деятельность возникает в результате снятия блокирующего влияния плацентарного гестагена. При этом наблюдается падение выделения прегнадиола с мочой.

В свете учения об электрофизиологических процессах, возникающих в маточной мускулатуре, высказывается теория (Бакшеев Н. С., 1976), согласно которой схватки наступают в результате повышения электрофизиологической возбудимости, находящейся в прямой зависимости от увеличения размеров мышечных клеток. Схватки возникают самостоятельно в результате гипертрофии мышечных волокон.

Н. С. Бакшеев, Р. С. Орлов (1976) показали, что за 2—3 нед. до родов наступает значительная денервация мышечных структур тела матки. Матка освобождается от избытка нервных волокон, которые подвергаются фрагментации, вакуолизации и рассасыванию. Авторы полагают, что освобождение матки от избытка нервных структур снижает в родах поток болевой и вегетативной

информации и, возможно, является одной из предпосылок повышения возбудимости и сократимости мышечных клеток.

В последние годы выдвинут ряд теорий начала родового процесса. В них на основании экспериментальных и клинических данных раскрываются эндокринные механизмы развития родовой деятельности. При этом большое значение придается кортикостероидам плода и фетальному окситоцину. Изменение их содержания ведет к значительным сдвигам гуморальных механизмов матери, в частности в простагландиновой системе, которая, по нашему мнению, и является решающей в процессе развития родовой деятельности (Абрамченко В. В., Новиков Е. И., 1985; Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988).

Однако указанными выше иностранными исследователями незаслуженно забыты работы советских ученых (Яковлев И. И., 1965, 1969; Николаев А. П., 1968; Персианинов Л. С. и др., 1975; Хечинашвили Г. Г., 1975), в которых выдвинуты положения о доминирующих установках в организме беременной женщины во время беременности и родов, о формировании центрального и периферического звена родовой доминанты. Безусловно, без регулирующей роли ЦНС в организме человека не может осуществляться ни одна функция, в том числе и родовой акт.

Заслуживают большого внимания работы Н. С. Бакшеева и других ученых, исследовавших изменения, происходящие в иннервации матки и непосредственно в клетке миометрия перед родами. С физиологической точки зрения, очень интересной является теория Кпаус (1968), который изучал причины родового процесса около 50 лет.

В заключение надо сказать, что гормональные факторы играют большую роль в начале родов. Однако объяснить процесс возникновения родовой деятельности без учета всех тех изменений, которые происходят во многих системах, тканях организма матери и плода, не представляется возможным.

Глава II. ГОРМОНЫ — КАК РЕГУЛЯТОРЫ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МАТКИ

Гормоны являются основными регуляторами метаболических процессов и физиологических функций, характеризующимися дистантностью своего эффекта. По кровяному руслу они с большой быстротой доставляются к эффекторным клеткам и присущими им механизмами изменяют их функциональное состояние. В ряду этих гормонов наиболее обстоятельному анализу должны быть подвергнуты стероиды, которые являются для процессов репродукции мощными и специфическими регуляторами (Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988).

Специфическое влияние половых стероидных гормонов на матку стало известным еще до начала нашего столетия, когда

удалось выяснить, что удаление яичников приводит к атрофии матки и влагалища, а имплантация гонад восстанавливает их структуру. Эти свойства были затем связаны с влиянием гормонов, вырабатываемых либо фолликулами, либо желтым телом (Белов Н. А., 1910), которые были выделены вначале из мочи, а затем из экстрактов половых желез. Основные из них, относящиеся к группе эстрогенов и прогестинов, из крови свободно проникают в клетки, связываясь в их цитозоле со специфическими белками-рецепторами.

2.1. Гормональный контроль обмена стероидных гормонов в матке

Стероидные гормоны, как универсальные биорегуляторы, контролируют практически все физиологические функции организма. Открытие механизма влияния гормонов на жизнедеятельность клеток многоклеточных организмов явилось одной из самых ярких страниц молекулярной биологии, надолго привлекло внимание стероидологов и как бы заслонило другие возможные аспекты действия стероидов (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987). Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) в главе монографического характера о рецепции половых стероидов маткой полагают, что процессы регуляции уровня рецепторов половых стероидов в матке не ограничиваются взаимными влияниями эстрогенов и прогестинов на индукцию и репрессию собственных рецепторов, хотя они и являются определяющими. В формировании реакции матки на эстрадиол, возможно, принимают участие гипофизарные гормоны (пролактин, гормон роста), так как гипофизэктомия снижает его эффекты на содержание рецепторов. Показано, что эпифизарный фактор аргинин-вазотоцин подавляет связывание эстрадиола с рецепторами в опытах *in vitro* (Vaughan et al., 1979).

На децидуальной ткани женщин при беременности проявляются эффекты простагландина Φ_{2a} , увеличивающего содержание рецепторов эстрадиола и прогестерона в этой ткани. Повышение уровня рецепторов эстрадиола *in vitro* под влиянием простагландинов не ингибируется пурамицином и актиномицином Д и, следовательно, не является следствием биосинтеза, но, видимо, связано с активацией рецепторного белка (Юдаев Н. А. и др., 1980).

Кроме того, существует запасной, аварийный способ регуляции клеточного метаболизма, осуществляемый, разумеется, в весьма ограниченных пределах, когда рецептор транслоцируется в ядро и регулирует транскрипцию без гормона, как это показано на матке адренал- и овариэктомированных свиней (Jungblut et al., 1978).

2.2. Женские половые гормоны и нормальный менструальный цикл

Секреция гормонов яичниками варьирует в течение менструального цикла.

Эстрогены, образующиеся из андрогенов, отличаются от них наличием ароматического кольца А и отсутствием метильной группы С-19. Это небольшое различие в химической структуре имеет существенное биологическое значение, определяя половой диморфизм. Эстрогены необходимы для развития женских вторичных половых признаков и для функционирования нормального менструального цикла. У детей эстрогены обычно не удается обнаружить.

Наиболее важный эстроген яичников эстрадиол образуется из синтезируемых в этих железах андрогенов. В печени и подкожной жировой клетчатке происходит превращение андрогенов яичников и надпочечников в эстрон. В процессах метаболизма эстрадиола и эстрона образуется эстриол, характеризующийся относительно низкой активностью.

Яичники секретируют также андрогены (главным образом андростендион), которые вне яичников превращаются не только в эстрон, но также в более активный андроген-тестостерон. Небольшое количество тестостерона секретируют непосредственно яичники. У женщин содержание тестостерона в плазме крови приблизительно в 10 раз ниже, чем у мужчин.

Прогестерон секретируется желтым телом; химически сходен с прогестогенами коры надпочечника. Этот гормон, необходимый для обеспечения нормального развития беременности на ранних стадиях, участвует в подготовке эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки (Зилва Дж. Ф., Пэннелл П. Р., 1988).

Нормальный менструальный цикл. Менструальный цикл регулируется изменением как уровней гормонов, так и чувствительности тканей яичников. Мы не даем полное описание гормональных изменений, свойственных нормальному овуляторному циклу. Более подробно схема гормональной регуляции репродуктивного цикла женщины представлена в работе В. В. Абрамченко и Н. Г. Богдашкина (1988), в которой большое внимание уделено простагландинам.

Фолликулярная (овуляторная) фаза. В начале цикла (во время менструации) развитие фолликулов в яичниках находится на начальной стадии и содержание эстрогенов низкое. Ослабление отрицательной обратной связи создает возможности для нарастания секреции ФСГ и ЛГ.

Известно, что основными действующими гормонами являются два гормона гипофиза-фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ), а также два яичниковых гормона — эстрадиол и прогестерон.

Сочетанное воздействие ФСГ и ЛГ вызывает рост группы фолликулов и способствует созреванию фолликулярных клеток. Секрецию гормонов этими клетками стимулирует ЛГ, обеспечивая устойчивое нарастание концентрации эстрогенов в циркулирующей крови, что стимулирует регенерацию ранее отслоившегося эндометрия. Повышение содержания эстрогенов в крови вызывает по механизму отрицательной обратной связи небольшое снижение секреции ФСГ гипофизом. Одна из групп фолликулов становится относительно независимой от ФСГ гипофиза, и ее рост продолжается, тогда как остальные группы фолликулов претерпевают атрофию.

Изменения ФСГ характеризуются небольшим подъемом в начале цикла с последующим снижением, вторым пиком перед овуляцией и снижением во время лютеиновой фазы цикла.

Уровень ЛГ довольно постоянен в фолликулярную фазу цикла, несколько снижен в лютеиновую фазу и имеет выраженный пик в середине цикла.

Овуляция. Доминирующий фолликул развивается быстро и секретирует большое количество эстрадиола, который инициирует бурное высвобождение ЛГ из гипофиза по механизму положительной обратной связи. Самого высокого содержания ЛГ достигает примерно за 16—17 ч до овуляции; оно не превышает 150 ЕД/л в сыворотке крови или 100 ЕД/л в моче. Высокое содержание ЛГ, тормозя секрецию эстрогенов, стимулирует секрецию прогестерона; фолликулин постепенно превращается в желтое тело. ФСГ и ЛГ являются гликопротеидами. У ФСГ период полураспада равен примерно 3 ч, у ЛГ — примерно 30 мин. Оба гормона выделяются с мочой.

Продуцирование эстрадиола в начале цикла находится на низком уровне, и содержание его составляет в сыворотке крови приблизительно 50 пг/мл. Затем секреция гормона повышается до четко определяемого пика за 37 ч до овуляции, когда уровень его в сыворотке крови приближается к 400—500 пг/мл; непосредственно перед овуляцией он быстро снижается. После овуляции продуцирование эстрадиола повышается вновь и достигает второго пика во время лютеиновой фазы, затем вновь снижается перед началом менструации.

Продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком ЛГ.

Лютеиновая (секреторная) фаза. Эта фаза характеризуется периодами расцвета и угасания желтого тела, которое берет на себя функцию секреции гормонов яичника. Развитие желтого тела, а также секрецию им прогестерона и эстрогенов стимулирует ЛГ. Прогестерон обеспечивает подготовку эндометрия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки. После овуляции повышение прогестерона идет более быстрыми темпами и

содержание гормона в крови достигает 15—20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20—40 раз по сравнению с фолликулярной фазой. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции (Браун Дж. Б., 1986).

Уменьшение содержания гормонов яичников по мере обратного развития желтого тела инициирует отслойку эндометрия и менструальное кровотечение. С понижением уровней гормонов яичников нарастают концентрации ФСГ и ЛГ. Цикл начинается снова.

В настоящее время в центре внимания исследователей находится участие ПГ в трех центральных этапах репродуктивной системы женщины — овуляции, лютеолиза и менструации (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988).

2.3. Рецепция половых стероидов маткой

Согласно концепции Дженсена, женские половые гормоны, как и все стероиды, осуществляют свое влияние на органы-мишени путем высокоаффинного и избирательного взаимодействия с внутриклеточными белками-рецепторами, которые первично локализованы в цитоплазме клеток.

Как полагает Этьен-Эмиль Больен (1983), подобно другим стероидным гормонам, эстрогены представляют собой информационные молекулы. Эти химические мессенджеры должны находить на уровне своих клеток-мишеней некие специфические распознающие механизмы, которые позволяют им различать именно эти клетки среди различных компонентов окружающей среды. Эти механизмы распознавания предусматривают наличие специфических центров связывания, обладающих исключительно высоким сродством (измеренные в условиях равновесия константы имеют порядок 10^{-10} — 10^{-11} М и соответствуют очень низким концентрациям эстрадиола в плазме) и столь же высокой специфичностью (стереоспецифичность). Узнавание эстрогенов представляет собой первую функцию их рецепторов. Взаимодействие гормонов с их рецепторами не сказывается на химической структуре эстрогенов, «информационный» феномен является чисто «физическим».

Специфическое связывание, даже с высоким сродством, не является исчерпывающей характеристикой рецептора. Существуют другие белки, например связывающий половые стероиды белок плазмы (ПБП), который способен связывать половые стероидные гормоны и, в частности, эстрадиол с очень высоким сродством. Однако этот транспортный белок, хотя его функции не очень хорошо изучены, не представляет собой рецептора. Кроме того, он не связывает очень активный синтетический нестероидный эстроген диэтилstilбестрол, что указывает на отсутствие прямой зависимости типа причина — эффект между связыванием с белком плазмы и эстрогенной активностью соединения.

Смысл слова «рецептор» включает ответственность за интерпретацию полученного сигнала (в данном случае гормонального), приводящую к развитию клеточного ответа. В любой момент нахождения в клетке эстрадиол может быть разрушен химически или вновь выделен из клетки; оба эти процесса могут происходить одновременно. Когда гормон получает доступ в клетку, лишенную эстрогена и обладающую цитоплазматическим рецептором, значительная часть этого рецептора проникает в ядра, причем максимум проникновения достигается в течение 30—60 мин. Параллельно этому наблюдается уменьшение концентрации рецептора в цитоплазме. После некоторого времени процесс начинает идти в обратном направлении, т. е. содержание рецептора уменьшается в ядрах и увеличивается в цитоплазме.

Совершенно иные проблемы возникают при действии гормонов типа прогестерона, который не обладает никаким сродством по отношению к рецептору эстрадиола и чья биологическая активность физиологически глубже вовлечена в действие эстрогенов.

При изучении природы и распределения рецепторов, в частности, различных рецепторов для одного гормона в разных клетках-мишенях, полагают, что рецепторы эстрадиола в различных тканях-мишенях идентичны и, даже если ответы слизистой оболочки матки и шейки матки различаются, то все-таки рецептор или по крайней мере его связывающие свойства одни и те же. Сам факт, что эстрадиол способен индуцировать образование рецептора прогестерона, позволяет предположить, что клетки матки, синтезирующие этот прогестероновый рецептор, содержит также и рецептор эстрадиола, т. е. имеется доказательство совместного существования двух типов рецепторов в одной клетке. Два различных рецептора могут связывать один и тот же стероид.

Прогестерон не связывается с рецептором эстрадиола, но изменяет концентрацию соответствующих центров рецепторов, способных связывать эстрадиол. Пока еще не известно, действует ли прогестерон на синтез, деградацию или активность рецептора эстрадиола. Таким образом, по мнению Этьен-Эмиль Больтен (1983), чувствительность к данному гормону действительно может зависеть от концентрации соответствующего рецептора в клетках-мишенях. Изменения концентрации рецепторов могут, по-видимому, быть существенны для объяснения эффектов взаимного влияния гормонов. Одновременное присутствие различных рецепторов для одного и того же гормона или «конкуренция» разных гормонов за один и тот же рецептор указывают на интересное фармакологическое использование этих возможностей.

Дж. А. Пука и соавт. (1983) при изучении рецепторов эстрогенов в матке считают, что в соответствии с современными воззрениями стероидные гормоны действуют, связываясь со специфическими рецепторными белками, присутствующими в клетках-мишенях для этих гормонов. Хотя общая схема взаимодействия

стероидов с клетками и разработана, точный механизм, по которому стероиды действуют на синтез РНК и белка, пока остается еще неясным. В матке были идентифицированы различные формы рецептора эстрогенов: а) нативный рецептор, локализованный во внеядерном пространстве клетки; б) производный цитозольный рецептор; в) ядерный рецептор, представляющий собой форму рецептора, мигрирующую из цитозоля в ядро после образования комплекса гормон-рецептор. Возможно, что каждая из форм предназначена для выполнения специальных функций. Наиболее обстоятельно рецепция половых стероидов маткой изложена в коллективной монографии В. Г. Шалапиной и соавт. (1986) «Физиология гормональной рецепции». На основании анализа данных литературы и собственных исследований авторы при изучении физиологии рецепции половых гормонов в матке считают, что имеет место динамика уровня белков-рецепторов этих стероидов в цитоплазме и ядре, зависящая от величины продукции гормонов в организме. В ряде работ указано, что миометрий и эндометрий по-разному реагируют на увеличение уровня половых гормонов. Более того, поскольку эндометрий или миометрий также состоят из разных клеток, то при более тонком исследовании отмечается и различие реакций по индукции или подавлению уровня рецепторов половых гормонов в различных клеточных типах внутри этих тканей. Клетки стромы эндометрия оказались более чувствительными к индукции рецепторов эстрадиола, чем клетки поверхностного эпителия (Martel, Psychoyos, 1982).

Остается открытым вопрос о наличии рецепторов половых гормонов в соединительнотканых элементах миометрия. Даже не все однотипные клетки в ткани одинаково чувствительны к гормону. Авторадиографическое исследование показывает, что меченый гормон обнаруживается далеко не во всех клетках миометрия или эндометрия. Есть предположение, что это обусловлено физиологическим состоянием каждой клетки — фазой покоя, синтеза, активного деления (Conti et al., 1984). Возможно, что такие первичные посредники, как рецепторы гормонов, есть не во всех клетках. Только отдельные клетки рецептируют гормональный сигнал и передают его в ядро, а другие клетки благодаря межклеточным контактам получают уже сигналы от вторичных посредников, образовавшихся в «первичных» клетках в ответ на гормональное воздействие. Далее Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) отмечают, что очень много еще неясно в отношении связи между уровнем рецепторов половых гормонов в цитозоле и ядре и характером метаболических ответов клеток. Кроме того, динамика уровня рецепторов эстрадиола или прогестерона в цитозоле или ядре не всегда соответствует выраженности метаболического эффекта. Исследования Deaver, Guthrie (1980), проведенные на небеременных и беременных свиных, показали максимальное повышение количества эстрогеновых рецепторов в цитоплазме на 10-й день и затем снижение на 16-й день. Беременность не

выявила отчетливого изменения циклических эстрогеновых рецепторов с 10-го до 20-го дня. Некоторые исследователи (Harris et al., 1978) показали, что матка может быть рефрактерна к эстрогенам.

В ряде современных работ изучены эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы в цитоплазме и ядре в эндометрии более, чем 300 женщин (Bayard et al., 1978). Общие эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы были наивысшими в позднюю пролиферативную фазу и были существенно ниже в секреторную фазу. При этом в пролиферативную фазу, эстрадиоловые рецепторы повышались только в ядерной фракции, в то время как прогестероновые рецепторы повышались только в цитоплазме. В ранней лютеиновой фазе эстрадиоловые и прогестероновые рецепторы снижались в цитозоле, в то время как они оставались высокими в ядре. Эти рецепторы были наименьшими в цитозоле и ядре в позднюю секреторную фазу.

Содержание рецепторов в миометрии значительно ниже, чем в эндометрии, хотя динамика рецепции в зависимости от фазы цикла в этих тканях идентична (Schmidt—Gollwitzer et al., 1979; Büchi, Keller, 1980). В исследованиях Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) также были изучены образцы тканей матки женщин, оперированных по поводу фибриомы, и выявлены те же закономерности, что были описаны выше. В эндометрии найдено значительное возрастание цитозольных рецепторов эстрадиола в середине пролиферативной фазы, что сочетается с подъемом содержания эстрадиола в крови маточной вены. Рецепция эстрадиола в маточных артериях и фаллопиевых трубах обнаруживает те же циклические изменения, что и в матке (Pino et al., 1982; Lantta et al., 1983). В исследованиях Н. А. Арутюнян и соавт. (1986) у женщин с фибриомой матки наблюдали значительное увеличение концентрации рецепторов прогестерона в цитозоле эндометрия в перивульторный период. Возрастание рецепции прогестерона начиналось после достижения максимального уровня эстрадиола в маточной вене, в период, когда содержание рецепторов эстрадиола начинало уже уменьшаться. Эти данные соответствуют большинству литературных данных. Можно заключить, что для закономерной смены эффектов эстрогенов и прогестерона в матке в течение полового цикла существенное значение имеет изменение уровня их рецепторов, которое, в свою очередь, определяется изменением секреции гормонов. Конечный результат гормонального влияния в клетке, возможно, определяется соотношением количества рецепторов эстрадиола и прогестерона. Представляет интерес работа Punnonen и соавт. (1984), в которой были определены концентрации в эндометрии эстрогеновых рецепторов в цитоплазме у финских и японских женщин в возрасте между 40—50 годами. Концентрация эстрогеновых рецепторов в эндометрии в пролиферативную фазу у финских женщин составила $246,9 \pm 46,2$ фмоль/мг белка, а у японских женщин —

$45,7 \pm 17,1$ фмоль/мг белка (различие существенно, $p < 0,01$). В секреторную фазу в эндометрии эти уровни были соответственно $97,8 \pm 33,7$ фмоль/мг белка и $20,0 \pm 6,4$ фмоль/мг белка ($p < 0,05$). Во время пролиферативной фазы секреции эстрогена в сыворотке крови была существенно выше у финских женщин, чем у японских. Вероятно, низкая частота рака эндометрия у японских женщин коррелируется с низким содержанием рецепторов или это может быть объяснено этническими особенностями у японских женщин. В современных экспериментальных исследованиях Ипава и соавт. (1988) показаны изменения в клетках эпителия матки и стромы при воздействии эстрадиолом. Большой интерес представляет изучение концентрации стероидных рецепторов в нормальной эндометрии у женщины в зависимости от дня менструального цикла. Исследование проведено у женщин в возрасте 22—35 лет с бесплодием и регулярным менструальным циклом. В течение всего цикла определяли концентрацию рецепторов эстрогенов, прогестинов и андрогенов в цитоплазме и ядрах клеток эндометрия. Уровень общих и цитозольных рецепторов эстрогенов и прогестерона в преовуляторной и постовуляторной фазах был увеличен и постепенно снижался до минимального в конце цикла. Выявлено различие между содержанием этих рецепторов в ядрах клеток в средней секреторной фазе эндометрия, когда наблюдался минимальный уровень рецепторов прогестинов и низкий — рецепторов эстрогенов. Высокое содержание рецепторов прогестинов свидетельствует о важном значении прогестерона для процессов имплантации. Во время пролиферативной фазы цикла содержание рецепторов прогестерона как в цитоплазме, так и в ядрах было ниже, чем рецепторов эстрогенов. В течение всего менструального цикла содержание рецепторов андрогенов в клетках эндометрия не изменялось и было значительно ниже, чем рецепторов эстрогенов и прогестерона (Tamaaya et al., 1986). Mergui и соавт. (1984) обнаружили эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в шейке матки женщины, с высоким их превалированием в эпителии эндоцервикса по сравнению с экзоцервиксом. В ряде исследований (Chargin et al., 1986; Scharl et al., 1988) иммуноцитохимически и иммуногистологически с помощью моноклональных антител сделана попытка изучить распределение рецепторов эстрогенов в нормальном и патологически измененном (гиперпластическом и опухолевом) эндометрии женщины (иммунопероксидазный метод) с использованием моноклональных антирецепторных антител. Светооптическим методом выявлено гетерогенное распределение клеток с рецепторами эстрогенов в эндометрии; оно варьировало на протяжении менструального цикла. Значительная гетерогенность наблюдалась при опухолевой патологии. Этот метод является новым подходом к изучению рецепторов эндометрия, дополняющим биохимические методы. Scharl и соавт. (1988) также с помощью моноклональных антител определяли локализацию эстрогеновых рецепторов в нормальном эн-

дометрии, миометрии и ткани шейки матки у женщин в течение менструального цикла, при гормональном лечении, беременности и в постменопаузе. Определяли ядерные эстрогеновые рецепторы. В пролиферативной фазе нормального эндометрия, при гормональном лечении и в постменопаузе эстрогеновые рецепторы выявлены в большинстве клеток желез и стромы. После овуляции и в начале беременности отмечено снижение уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов. В основном эстрогеновые рецепторы определялись в поверхностных слоях эндометрия. В миометрии тела матки локализация эстрогеновых рецепторов аналогична и так же гормональна зависима, как и в эндометрии. В противоположность эндометрию и миометрию экспрессия в железах шейки матки не зависит от фазы менструального цикла. В эпителии шейки матки эстрогеновые рецепторы преимущественно локализованы в базальном слое. В процессе клеточного созревания экспрессия ядерных эстрогеновых рецепторов снижалась. В пролиферативную фазу, в менопаузе и в ранние сроки беременности эстрогеновые рецепторы выявлялись в базальном, пара-базальном и в интерстициальном слоях клеток эндоцервикса, в постовуляторную фазу — лишь в базальном слое.

Особый интерес представляют немногочисленные работы последних лет об эстрогеновых и прогестероновых рецепторах в маточной артерии человека. Resnik (1981), говоря об эндокринной регуляции кровотока в небеременной матке, указал, с одной стороны, на то, что в эксперименте было показано, что эстрогены вызывают ускорение кровотока, а с другой, — что механизм их действия пока неясен. Очевидно, влияние эстрогенов не прямое и опосредовано действием вазоактивных веществ. Прогестерон замедляет усиление кровотока, вызванного эстрогенами, возможно, путем насыщения цитоплазматических рецепторов тканей матки. Вот почему, исследования, посвященные этому вопросу, представляют большой научный и практический интерес в плане фармакологического воздействия на маточный кровоток. Lantta и соавт. (1983) связывание прогестерона и эстрадиола их специфическими цитоплазматическими рецепторами было изучено в цитозолях маточных артерий у 33 женщин. Показано, что рецепторы прогестерона и эстрадиола были наивысшими во время поздней фолликулиновой фазы. Снижение обоих рецепторов отмечено в ранней лютеиновой фазе, и это снижение связано с лютеиновым повышением в сыворотке крови прогестерона. Существенно отметить, что статистической корреляции между стероидными рецепторами и уровнем в сыворотке крови эстрадиола и прогестерона не выявлено. В. Г. Шалапина и соавт. (1988) также указывают, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки и что последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами. Lantta и соавт. (1983) наивысшее количество рецепторов обнаружили в более молодом возрасте, при

этом с возрастом снижалось до неопределяемых уровней. Так, после менопаузы снижение уровня рецепторов прогестерона было значимым. Не выявлено ассоциаций между образованием рецепторов из миометрия и рецепторов из маточной артерии.

Как известно, эстрогены повышают маточный кровоток (Greiss et al., 1969, 1970). В то же время регуляторная роль стероидных гормонов остается неизвестной в настоящее время. В общем можно предположить, что вторичные медиаторы — гистамин, ацетилхолин, брадикинин, простагландины высвобождаются из стенки кровеносных сосудов для осуществления локальной регуляции (Still, Greiss, 1978). В результате проведенных исследований Lantta и соавт. (1983) считают, что концентрации рецепторов в маточной артерии были в общем ниже, чем в другой маточной ткани, во время менструального цикла, при беременности и в менопаузе (Evans et al., 1974; Gibbons et al., 1979; Giannopoulos et al., 1980). У некоторых женщин молодого возраста были обнаружены высокие концентрации рецепторов эстрадиола и прогестерона в позднюю фолликулиновую фазу, что указывает на циклические вариации, имеющие место в маточной артерии человека. Циклические вариации стероидных рецепторов наблюдаются в эндометрии, миометрии, фаллопиевых трубах, миомах у человека (Robertson et al., 1975; Ochiai et al., 1980). Это может указывать на то, что циклические вариации маточного кровотока могут зависеть от содержания эстрогеновых рецепторов маточной артерии.

Высокий уровень рецепторов артерии до овуляции одновременно сопровождается повышением маточного кровотока (Greiss, Anderson, 1969) крыс, возможно, необходимо для подготовки эндометрия к имплантации. У беременных женщин авторы не обнаружили цитоплазматических стероидных рецепторов в маточных артериях. Поэтому высокие уровни в сыворотке крови эстрадиола могут перемещаться в ядро. Обнаружено снижение количества стероидных рецепторов с возрастом: наибольшее количество отмечено у юных женщин и почти полное их отсутствие в менопаузе.

В то же время миометрий содержит высокие уровни эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов после менопаузы. Важно, что экзогенные эстрогены стимулируют системное кровообращение (Lehtovirta, 1974a, 1974b). В работах самых последних лет с помощью иммуноцитохимического метода также изучается рецепция эстрогенов и прогестерона в мышечных клетках маточной артерии у кроликов и человека (Perrot — Applanat, 1988). Регуляция маточного кровотока представляет собой очень важный аспект физиологии и патофизиологии репродуктивной системы. Например, во время беременности маточный кровоток возрастает в 30—40 и контролируется главным образом эстрогенами и прогестероном (Resnik, 1986). Perrot — Applanat и соавт. (1988), используя моноклональные антитела, изучили содержание эстро-

геновых и прогестероновых рецепторов в маточной артерии (мышечных клетках) у кроликов и человека. Эти рецепторы не определялись ни в капиллярах, ни в венах эндотелия маточной артерии. На основании своих исследований авторы считают, что половые гормоны могут регулировать маточный кровоток прямым воздействием на стенку маточной артерии (media). Наличие в media маточной артерии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов может способствовать регуляции маточного кровотока. Ранее было показано, что эстрогены и прогестерон могут играть активную роль в регуляции маточного кровотока как в небеременной, так и беременной матке (Greiss, Anderson, 1970; Rosenfeld, Morris, 1976; Anderson et al., 1977; Resnik et al., 1977; Resnik, 1986). Циклические изменения в маточном кровотоке отмечены у некоторых видов животных (овец, крыс, коров) и человека (Prill, Gotz, 1961; Greiss, Anderson, 1969; Resnik, 1986).

При беременности наиболее сильно отмечается повышение маточного кровотока для осуществления роста плода и гомеостаза (Nuwayhid, 1979; Resnik, 1986). В то же время механизмы, которые осуществляют изменения маточного кровотока под влиянием эстрогенов и прогестерона, остаются противоречивыми и не до конца выясненными, несмотря на то, что этому вопросу посвящено довольно значительное количество работ. Так, например, в некоторых работах рассматривается роль простагландинов как возможных медиаторов в эстроген-вызванном повышении маточного кровотока (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988; Terragno et al., 1974; Ferris, Weir, 1983). Недавно Magness и соавт. (1985) показали, что в маточной артерии синтезируется потенциальный вазодилататор-простагландин (6-кето-простагландин Φ_{1a}); его продукция повышается во время беременности и изменяется ангиотензином II. Кроме того, показана роль клеток эндометрия и миометрия в секреции ренина (Ferris et al., 1967, 1971; Symonds, Stanley, 1968), а также модуляция половыми стероидами активности периартериальных симпатических нервов (Ford et al., 1977). Однако биомеханические механизмы маточного кровотока остаются плохо изучены. Perrot — Arplanat и соавт. (1988) на основании собственных исследований считают, что все эти изменения, описанные выше, могут быть вторичными эффектами половых стероидов, а первичным эффектом является их прямое действие на мышечные клетки маточной артерии.

Эта гипотеза согласуется с данными Rosenfeld (1980), который выявил корреляцию между влиянием эстрогенов на маточный кровоток и кровотоков в различных других тканях и органах полового тракта у овец. Наличие рецепторов в маточной артерии подтверждается этими исследованиями. Существенное повышение кровотока и наличие в артериях рецепторов наблюдается в матке, фаллопиевых трубах, шейке и вагине. Повышение кровотока было значительно меньше в яичниках. Показаны также стероид-связывающая способность и наличие в низкой концентрации рецепторов

в тканях сердечно-сосудистой системы (особенно аорта) у обезьян, собак и крыс (Horwitz, Horwitz, 1982; Lin et al., 1986, 1987). Используя автордиографический метод, Sheridan, McGill (1981, 1984) выявили аккумуляцию в ядрах ^3H -эстрадиол и ^3H -прогестина в аорте и коронарных артериях бабуинов, но не выявили в клетках миокарда. Эти авторы наблюдали локализацию эстрогеновых рецепторов главным образом в адвентиции и локализацию прогестероновых рецепторов в *media* этих артерий.

Perrot — Arplanat и соавт. (1988) впервые изучили у кроликов наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, которые зависели от гормонального статуса. Показано, что введение эстрогенов приводило к повышению прогестероновых рецепторов во всех типах клеток миометрия (Rao, Katz, 1977; Vu Hai et al., 1977). Очень важно подчеркнуть, что недавно было показано наличие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в спиральных артериях (McClellan et al., 1986). Таким образом, стероидные гормоны могут оказывать прямое влияние на мышечные клетки маточной артерии и тем самым изменять кровоток в матке при различных физиологических и патологических состояниях.

2.4. Влияние стероидных гормонов на матку вне беременности

Диэтилстильбестрол. Известно, что диэтилстильбестрол является «настоящим» эстрогеном, если его активность оценивается по действию на матку, и он широко используется в противораковой терапии (Huggins, 1967).

Как было показано Bibbo и соавт. (1975), Herbst (1978) при введении диэтилстильбестрола женщинам с угрожающим абортom показали нарушение развития органов женского полового тракта у потомства. В исследованиях Davies, Danzo (1981a, 1981b) показано, что при сравнительном введении эстрогенов (эстрадиола и диэтилстильбестрола) их влияние на организм зависит от дозы и длительности введения эстрогенных препаратов. Эти данные очень важны, так как за последние годы все более широко начинают применять эстрогены не только в молодом возрасте, при нарушении менструального цикла, при беременности, но и в менопаузе.

При изучении метаболизма диэтилстильбестрола *in vitro* микросомами печени, почек и матки крыс и хомячков Naaf, Metzler, (1985) показали, что ДЭС в концентрации 2 нмоля/мг белка с помощью различных индукторов, в частности ферментные системы микросом почек хомячков, обладали способностью метаболизировать ДЭС с образованием гидроксильированных продуктов. Результаты исследований показывают, что особенности метаболизма ДЭС микросомами различных тканей и видов животных должны учитываться при анализе его канцерогенного действия. В клиническом плане большой интерес представляет современ-

ная работа Senekjian и соавт. (1988) у 343 дочерей, подвергавшихся действию диэтилстильбестрола (ДЭС) внутриматочной, и у 303 дочерей, не подвергавшихся действию ДЭС, матери которых участвовали 35 лет назад в оценке использования ДЭС во время беременности, изучали частоту бесплодия.

Среди замужних женщин, не использовавших контрацептивные средства, первичное бесплодие чаще отмечали у тех, кто подвергался действию ДЭС внутриматочной — 33% по сравнению с 14% в контрольной группе. У этих женщин с первичным бесплодием измененные гистерограммы (ГСГ) выявлены в 46% наблюдений. Подобных гистеросальпингограмм не было в контрольной группе.

В настоящее время описано влияние эстрогенов и гестагенов на эндометрий, отмечен риск развития рака эндометрия в случае гиперстимуляции эстрогенами при длительном лечении в периоде постменопаузы. Для уменьшения риска развития рака ежедневное назначение эстрогенов сочетают с назначением гестагенов в первые 12 дней каждого календарного месяца. Whitehead, Fraser (1987) провели анализ терапии 102 больных в постменопаузе. Через 4 мес. лечения производили биопсию эндометрия (на 6-й день кровотечения). Во всех случаях комбинированной эстроген-гестагенной терапии средний срок начала кровяных выделений соответствовал гистологической картине эндометрия. Для уменьшения риска побочных явлений назначали норэтиндрон в дозе 1 мг/сут. При парентеральном назначении эстрогенов важно учитывать механизм всасывания эстрогенов, назначаемых внутрь, рассмотрены механизмы отрицательного влияния на печень, а также общая фармакокинетика эстрогенов, возможность их проникновения через гематоэнцефалический барьер и прямого воздействия на гипоталамус, взаимодействие эстрогенов со специфическими рецепторами эстрогенов. При парентеральном назначении эстрадиола (влагалищным путем, трансдермально) метаболические нарушения в печени выражены в меньшей степени, чем при приеме внутрь. При этом пути введения в печеночный кровоток поступает всего около 25% введенного эстрадиола. Cedars, Judd (1987), с учетом данных литературы о влиянии эстрогенов рекомендуют назначать эстрадиол парентерально. При этом следует учитывать также и тот факт, что введенный парентерально эстрадиол обеспечивает более физиологическое заместительное действие.

До настоящего времени остается актуальной тема — половые стероиды и рак, в частности, обсуждается роль эстрогенов в развитии гинекологических опухолей. Есть сведения, что эстрогены принимают участие в патогенезе аденокарциномы эндометрия в периоде постменопаузы, в развитии рака молочной железы, опухолей у молодых женщин с синдромом поликистозных яичников. Эпидемиологические исследования рака молочной железы в США показали, что опухоль развивается у 1 из 11 женщин и

составляет 27% от всех опухолевых заболеваний у женщин. При этом смертность достигает 18% от всех случаев смерти от злокачественных заболеваний. В течение 50 лет смертность от рака молочной железы остается на одном уровне (22,1 на 100 000), в то же время смертность от рака матки снизилась с 31 до 7 на 100 000. Поскольку эстрогены являются гормонами роста, антиэстрогеновая терапия тамоксифеном замедляет рост опухолей молочной железы. В лечении имеет большое значение состояние эстрогеновых и прогестероновых рецепторов: чем выше их уровень, тем лучше прогноз и эффективность лечения. Риск развития рака молочной железы в 5,4 раза выше у женщин с бесплодием и ановуляцией, т. е. когда имеется недостаток прогестерона и дисфункция желтого тела. Хроническая ановуляция повышает риск развития рака молочной железы в 3,5 раза у женщин в постменопаузе. Возрастной максимум развития рака молочной железы приходится на период между концом 30-летия и началом 50-летия. Рак яичников чаще всего наблюдается в 60-летнем, эндометрия — в 50-летнем, шейки матки — в 40-летнем возрасте. Gambrell (1987) рекомендует дозы лекарственной терапии эстрогенами, которые оказывают минимальный риск в возникновении опухолей.

Важный раздел составляет проблема — эстрогены и сердечно-сосудистые заболевания. Ставится вопрос и о том, возможно ли предупреждение атеросклероза назначением заместительной терапии эстрогенами.

Многочисленными исследованиями установлено, что частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузальном периоде возрастает в 2—3 раза, что обусловлено нарастающим дефицитом эстрогенов. Последний сопровождается изменениями жирового обмена с резким возрастанием содержания общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови, что повышает степень риска развития атеросклероза и частоты ишемической болезни сердца. В связи с этим заместительная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе служит эффективной профилактикой развития атеросклероза. По мнению Kuhl (1987) предпочтительными являются конъюгированные эстрогены, длительное применение которых сопровождается снижением инфаркта миокарда на 80% и частоты летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний на 63%. Автор полагает, что заместительная эстрогенотерапия показана фактически всем женщинам в постменопаузе при условии наличия показаний, индивидуального подбора дозы и определения длительности применения эстрогенов. Henderson и соавт. (1986) указывают, что коронарная недостаточность, ведущая к тяжелой ишемии миокарда, в настоящее время является главной причиной смертности в США. Согласно ряду данных в стране от ишемической болезни сердца ежегодно умирает 650 000 чел. В последние годы появились сообщения о защитном действии эстрогенов при патологии коронар-

ных сосудов. Подсчитано, что у людей, принимавших эстрогены, показатель смертности от инфаркта миокарда составляет 2,6 (4,8 у лиц без гормонотерапии). Сходные данные получены в группах высокого риска развития ИБС. Показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в США за последние 20 лет снизился на 30%. Заместительная терапия эстрогенами оказывает значительное влияние на показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от инфаркта миокарда.

В этой связи необходимо учитывать, что стероидные гормоны могут активно воздействовать на различные свойства и функции митохондрий. Они оказывают действие на дыхание и окислительное фосфорилирование, проницаемость митохондриальных мембран, перекисное окисление липидов и др. (Лещенко М. В., Сергеев П. В., 1987). Ил. Борисов и соавт. (1988) изучили участие катехоламинергической системы в образовании эстрогенов у половозрелой крысы. Авторами установлено повышение концентрации эстрадиола в сыворотке крови животных (крысы линии Вистар) после воздействия эстрадиолом. Применение резерпина одновременно с эстрадиолом вызывает снижение концентрации эстрадиола в сыворотке крови. Показана роль катехоламинов и катехоламинергической системы в образовании эстрогенов. При применении даже короткого курса эстрогенов у женщин в климактерическом периоде (в течение 14 дней давали внутрь 50 мкг этинилэстрадиола) показано, что препарат вызывал небольшое снижение или не влиял на уровень иммунореактивного паратиреоидного гормона; в сыворотке крови вызывал снижение концентрации Са, прогестерона, альбумина, щелочной фосфатазы, остеокальцина. Применение этинилэстрадиола в течение 8 нед. вызывало сходные результаты, но имелась тенденция к повышению уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови, увеличение общей экскреции цАМФ с мочой и снижение тубулярного максимума для экскреции фосфатов с мочой. Таким образом, данные Newburger, Goltzjeher (1985) показывают, что короткий курс эстрогенами в период менопаузы вызывал существенные изменения в минеральном обмене. В тесной связи стоит работа обзорного характера Stock, Mallette (1985) о фармакокинетике этинилэстрадиола у женщин. Определившиеся значения периода полураспределения препарата лежат в пределах 0,5—2,4 ч, периода полувыведения — 13,1/27,0 ч. После приема внутрь биодоступность его находится в пределах 38—48%, период полувсасывания составляет 0,2—0,4 ч, максимальная концентрация в крови наблюдается через 1—2 ч после его приема (Maggs, Park, 1985).

Влияние эстрогенов на различные функции органов и систем в эксперименте и в клинике. В настоящее время появляется все больше работ экспериментального и клинического плана о влиянии различных эстрогенов на ряд органов и систем. В ряде экспериментальных исследований показано влияние эстрадиола и прогестерона на индуцированную

стрессом секрецию пролактина у овариэктомированных и/или адреналэктомированных самок крыс. При этом стимулирующее влияние эстрадиола на секрецию пролактина зависит от функциональной сохранности надпочечников, а также показано влияние эстрадиола на содержание холестерина в аорте у кроликов, изучен метаболизм эстрадиола; содержание бета-эндорфина и АКТГ в мозге, изменение болевой чувствительности, на активность эстроген — 2—4-гидроксилазы в печени и почках, на ГАМК-рецепторы в гипоталамусе и передней доле гипофиза и др. функции (Longcope et al., 1985; Hough, 1986; Milencovic, 1986; Sharon et al., 1985; Tongia, 1986; Li John et al., 1986; Lasaga et al., 1988; Brennerl Koo, 1988; Gorrill et al., 1986).

Влияние стероидных гормонов на матку в эксперименте. В ряде отечественных работ, в частности в исследовании С. Ш. Сулейманова и соавт. (1985) показана природа «узнающей» системы плазматических клеток матки (мембран) для эстрадиола. Важная роль стероидных гормонов в поддержании постоянства внутренней среды организма и широкое использование гормонов в качестве фармакологических агентов делает необходимым детальное изучение механизмов их действия на разных уровнях — от клеточного до молекулярного. Авторы считают, что в двухэтапной схеме реализации стероидного сигнала ведущим фактором являются взаимодействие гормона с цитозольным белком-рецептором, перенос комплекса гормон-рецептор в ядро и взаимодействие стероида с хроматином, приводящее к активации синтеза РНК и белков. При этом подразумевается, что стероидные гормоны проникают внутрь клетки (т. е. через плазматическую мембрану) путем диффузии в соответствии со своими физико-химическими характеристиками (Мэлли О., Шрадер У., 1977). Избирательность накопления обусловлена наличием в мембранах специальных систем «узнавания», или систем «предпочтения» для гормонов, параметры функционирования которых определены в ряде работ (Денисов Ю. П. и др., 1980; Сергеев П. В. и др., 1981, 1987). Для ее нормального функционирования необходима интактность фосфолипидного окружения. Неспецифическое связывание эстрадиола и кортикостерона происходит в результате диффузии этих стероидов в липидной фазе мембран. Таким образом, первичное распознавание клетками мишенями тропных гормонов происходит на уровне плазматических мембран. Нарушение работы «узнающих» систем способно приводить к искажению физиологического ответа на гормональный сигнал (Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987). Е. Н. Миняева (1988) изучила влияние эстрогенов на липидный состав плазматических мембран клеток матки овариэктомированных крыс. Установлено, что эстрогены в дозе 10 мкг на 100 г массы и эстрон в дозе 25 мкг/100 г не вызывают достоверных изменений содержания липидов плазматических мембран. Эстрадиол и эстриол в дозе 25 мкг/100 г повышают содержание фосфолипидов

в плазматических мембранах в пересчете на белок. При сравнительном изучении эстрогенов и катехолэстрогенов на матку неполовозрелых крыс было показано увеличение ее массы и содержания прогестероновых рецепторов (Franks et al., 1982). Интерес представляют также работы, в которых изучено влияние *in vivo* введения эстрадиола на доступность акцепторных ядерных мест матки крысы, измеряемых *in vitro*. Chuknyiska и соавт. (1984) у 7—10-месячных крыс линии Вистар, подвергнутых билатеральной овариэктомии и воздействию 17- β -эстрадиола (0,1—30 мкг/300 г массы тела), в матке измеряли ядерные рецепторы. Установлено, что эстрадиол, введенный *in vivo*, успешно конкурировал за связывание с ядерными рецепторами матки, измеряемыми по методу Кона и Спелсберга. Оно оказалось зависимым от дозы и времени максимального угнетения (75%), отмеченного через 1 ч после инъекции 17- β -эстрадиола в дозе 10 мкг/300 г массы тела. Авторы считают, что этот метод позволяет осуществить точное измерение ядерных акцепторных мест, опосредующих действие эстрадиола *in vivo*. В другой работе было показано, что через 3 ч после внутривенного введения эстрадиола (0,5 мкг/кг) у овариозэктомизированных крыс начиналось повышение массы матки и содержания в ней воды, максимальной интенсивности достигал кровоток. Через 9—18 ч после введения эстрадиола кровоток в матке не отличался от такового в контрольной группе, через 30 ч после введения эстрадиола — вновь усиливался. Повышение массы матки и накопление в ней воды продолжалось в течение 30 ч после введения эстрадиола. При повторном введении эстрадиола (через 24 ч после первого введения) повышение массы матки, содержание в ней воды и усиление кровотока в матке были более выраженными по сравнению с показателями после первого введения эстрадиола. Интересно отметить, что антиэстрогены при подкожном введении — тамоксифен в дозе 1 мг/кг и нафоксидин в дозе 1 мг/кг, отмечалось увеличение массы матки и усиление кровотока. Однако эти антиэстрогены оказывали ингибиторное влияние в отношении изменения параметров матки под воздействием эстрадиола. Предполагается, что изменения кровотока и массы матки обусловлены влиянием эстрадиола на эстрогенные рецепторы матки. Не исключено, что половые стероиды могут оказывать стимулирующее влияние на эндогенную опиоидную активность (Shoupe et al., 1985). В клинике важны чувствительные методы определения 17-бета-эстрадиола в сыворотке крови. По мнению Vaget и соавт. (1986) этим требованиям удовлетворяет радиоиммунологические методы. Количественное иммуноферментное определение 17-бета-эстрадиола дает высокую чувствительность (1,4 пг), а также простотой и легкостью выполнения анализа (20 образцов за 6 ч). Анализ клинических результатов показал, что значения концентраций 17-бета-эстрадиола в фазе созревшего фолликула в условиях его стимуляции гормонами (кломифен, менопаузальный гонадотро-

пин) составляли 300—400 пг/фолликул, что согласуется с результатами радиоиммунных определений. Ряд исследователей пришли к выводу, что имеет место различное взаимодействие эстрадиола и антиэстрогенов с эстрогеновыми рецепторами матки крыс (Faye, Fargib, Bayard, 1986). Растворимый в цитозоле клеток маток овариэктомированных крыс комплекс эстрадиол-рецептор был подвергнут ультрацентрифугированию в градиенте плотности сахарозы в буфере с большой ионной силой, содержащем и не содержащем 0,1 М тиоцианата аммония. Седиментационные константы этого комплекса после инкубации с ядрами клеток изменялись, указывая на его структурную модификацию, подтвержденную гельфильтрацией. В этих же условиях комплекс гидрокситамоксифен-эстрадиол-рецептор не изменялся. Увеличение концентрации тиоцианата аммония до 0,5 М модифицировало этот комплекс. Авторы полагают, что в опытах *in vitro* ядерный комплекс эстрадиол-рецептор представлен малой молекулярной формой и что фрагменты рецептора могут связываться с трифенилэтиленовым антиэстрогеном-гидрокситамоксифеном. Gogodeski и соавт. (1986) при изучении характеристик и определении ядерных и цитозольных рецепторов к прогестерону в эндометрии и миометрии после однократного введения прогестерона женщинам, предварительно получавшим премарин, показали, что в эндометрии и миометрии ядерные рецепторы к прогестерону образуются больше, чем у женщин, не получавших прогестерон. Bogna, Scali (1988) разработали способ модификации стероидных рецепторов для изучения различных потенциальных агонистов и антагонистов, в частности дифференциальное связывание и подавление связывания эстрогенов и антиэстрогенов с эстрогеновыми рецепторами диэтилпиروкарбонатом, который значительно снижает (более чем в 1000 раз) средство цитозольных рецепторов матки овец к эстрадиолу и в меньшей степени (менее чем в 10 раз) средство этих рецепторов к антиэстрогену-тамоксифену. Показано, что диэтилпирокарбонат модифицирует рецепторы к эстрадиолу, изменяет аминокислотную последовательность по крайней мере по двум аминокислотным остаткам: гистидину и тирозину (в месте связывания эстрадиола и тамоксифена). Таким образом, существуют различия во взаимодействии эстрадиола и тамоксифена с рецепторами к эстрадиолу. Авторы полагают, что цитозольные рецепторы к эстрадиолу в матке можно подготовить, так что они будут избирательно связывать антиэстрогены, типа тамоксифена.

Перейдя к проблеме влияния антиэстрогенов, в ряде работ показано, что различная индукция прогестиновых мест связывания в клетках различных типов в матке как эстрогеном, так и антиэстрогеном (гидрокситамоксифен и эстрадиол в дозах соответственно 100 мкг, подкожно и эстрадиол — 5 мкг), и выявлено, что у неполовозрелых крыс тамоксифен больше увеличивал массу матки, а эстрадиол вызывал клеточную гипертрофию всех тканей матки, особенно эпителия и миометрия, тогда как тамоксифен

вызывал гипертрофию только клеток эпителия матки. Эстрадиол увеличивал связывание меченого прогестина стромой матки и миометрием и снижал эпителием, а тамоксифен уменьшал связывание прогестина эпителием, увеличивал, хотя и в меньшей степени, чем эстрадиол, в миометрии, и не изменял в стромах матки, т. е. тамоксифен и эстрадиол по-разному влияют на связывание прогестина в матке (Bruce, Stumpf, 1988). В работе Pasqualini и соавт. (1986) показано, что тамоксифен действует на матку новорожденных морских свинок как антагонист эстрогенов. С этой целью тамоксифен вводили 2-дневным морским свинкам в течение 2 или 12 дн., сам по себе или в комбинации с эстрадиолом или прогестероном. Тамоксифен обладал стимулирующим влиянием на рост матки и содержание в ней ДНК, особенно выраженном при длительном введении. Это влияние тамоксифена заметно усиливалось при его сочетанном введении с эстрадиолом. Тамоксифен вызывал морфологические изменения в эндометрии и миометрии, увеличение высоты клеток эпителия и увеличение количества желез в матке. Прогестерон (2 дн. введения) снижал высоту клеток эпителия до его величины в группе животных, получавших тамоксифен. При длительном введении этих препаратов и их сочетании, наблюдались такие же закономерности их влияния на клетки эпителия матки, как и при коротком воздействии, однако, абсолютные показатели величины клеток эпителия были значительно выше. После 2-дневного воздействия тамоксифеном удваивалось количество рецепторов к прогестерону в матке. Интерес представляют также работы, в которых показано влияние кломифена цитрата на раннее эмбриональное развитие, эндометрий и имплантацию (Birkenfeld et al., 1986). Показано, что кломифен как в эксперименте, так и в клинике может препятствовать развитию эмбрионов и имплантации, вызывать дефекты эндометрия в лютеиновой фазе цикла, которые часто встречаются после индукции овуляции кломифеном, а также при введении кломифена в пролиферативную фазу цикла. Эти дефекты эндометрия могут быть обусловлены как прямым влиянием кломифена на эндометрий, так и влиянием препарата на функцию яичников. Эти данные могут частично объяснять нарушения имплантации при использовании кломифена для стимуляции развития фолликулов и овуляции у больных с ановуляторным состоянием и при его применении в рамках программы искусственного оплодотворения. Дальнейшие результаты по использованию кломифена в этой программе и данные биохимии и эмбриологии приведут к лучшему пониманию патологических процессов и лучшему использованию препаратов для лечения нарушений репродуктивной функции.

Неодинаковые по своему значению, эти исследования, с одной стороны показывают стимуляцию биосинтеза простагландина E_2 эстрадиолом в почках крыс. Как показано в исследовании Chang-Wen-Chang (1988), образование ПГЕ₂ из экзогенной ара-

хидоновой кислоты в микросомных фракциях почек крыс, которым предварительно вводили эстрадиол в дозе 0,5 мг/кг подкожно каждые 4 дня в течение 4 нед., усиливалось. В то же время показан угнетающий эффект кломифена цитрата на превращение 13,14-дегидро-15-кето-простагландина Φ_{2a} в 13,14-дегидропростагландина Φ_{2a} в яичниках крысы. Кломифен-цитрат вводили в дозе 1 мг/кг в течение 4 дн. (Inazu et al., 1986). MacKenzie, Garfield (1986) изучили влияние тамоксифена цитрата и циклогексимида на индукцию эстрадиолом межклеточных контактов в миометрии крыс. При электронной микроскопии срезов мышц миометрия крыс после 1—6 дн. воздействия эстрадиолом или сочетанием его с тамоксифеном или циклогексимидом обнаружены между клетками матки межклеточные контакты на 4, 5, 6 дни после воздействия эстрадиолом. Введение сочетания эстрадиола и тамоксифена или одного тамоксифена в течение 6 дн. полностью предотвратило образование межклеточных контактов. Авторы считают, что эстрадиол вызывает образование межклеточных контактов в миометрии, регулируя синтез белка в межклеточных контактах, не затрагивая рецепции стероидов.

Эстрадиол способствует стимуляции транспорта глюкозы в матке крыс. Как было показано в исследованиях Meier, Garner (1987), транспорт глюкозы был наивысшим в стадии проэструс в день, когда в сыворотке крови крыс была наивысшая концентрация эстрадиола. Введение эстрадиола оваризктомированным крысам в дозе 0,1 мкг вызывало в 2—3 раза повышение транспорта глюкозы в матке за счет повышения количества транспортного белка или фосфорилирования. Не исключено, что различие в эндометрии в I и во II фазу менструального цикла осуществляется яичниковыми стероидами. Эти изменения в морфологии и секреторной активности играют начальную роль в эмбрио-эндометриальных взаимодействиях в стадии бластоцисты и имплантации. Обнаружен синтез специфичных для матки белков в эндометрии бабуинов и у человека, которые оказались идентичными (Bell, 1986; Fazleabas, Verhage, 1987). Эти белки были подразделены на две группы с различным молекулярным весом (больше 200,000) и низким молекулярным весом от 80,000 до 37,000. В дальнейших работах Fazleabas и соавт. (1988) обнаружили регулируемую роль эстрадиола и прогестерона этих белков. Не исключено, что эти белки играют важную роль в развитии эмбриона и имплантации, при этом они синтезируются в раннюю и среднюю фазу второй половины цикла как у бабуинов, так и у человека. Эндометрий в фазу секреции, т. е. в преимплантационный период обнаруживает высокие уровни эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Роль, которую играет эстрадиол — его повышение в лютеиновую фазу в подготовке эндометрия к имплантации, — ещё неясна. Показано синергическое действие эстрадиола и прогестерона на эндометрий у приматов для развития плодного яйца и в сохранении беременности.

Активно изучается биодоступность и фармакокинетика эстрогенов и антиэстрогенов у человека, при различных путях введения как у здоровых испытуемых; так и при патологии. Показана различная биодоступность тамоксифена при приеме внутрь в виде таблеток и ректального введения в виде суппозиториев в дозе 40 мг. Биодоступность составляла 28—13%. Кломифен цитрат в дозе 50 мг внутрь у 28 женщин показал, что максимальная концентрация препарата достигалась через 6,48—6,65 ч после приема.

Биодоступность прогестерона при интраназальном введении (20 и 30 мг), после приема внутрь два раза в день (100 мг и 200 мг утром и вечером) показали, что соответственно максимальной концентрация при интраназальном введении достигалась через 30 мин и 240 мин; максимальная концентрация достигалась через 2 ч (Tukker et al., 1986; Mikkelsen et al., 1986; Steege et al., 1986; Padwick et al., 1986; Chauhan, Varma, 1986).

Pino, Sierralta (1981) изучили *in vitro* инактивацию эстрадиоловых рецепторов путем обогащения лизосом фракции из матки крыс. Инактивирующее воздействие лизосом-обогащенной фракции на эстрадиоловые рецепторы из матки крыс в цитозоле. В процессе инкубации 25 °С в отсутствие эстрадиола, инактивация эстрадиолового рецептора прямо зависит от количества присутствующей фракции обогащенной лизосомы.

Максимальная инактивация эстрадиоловых рецепторов была, когда инкубация при pH=7,5 и с последующей вторичной кинетикой. Прогестероновые рецепторы также теряются в процессе инкубации, но 2 других протеина присутствуют в цитозоле (альдолаза и лактат дегидрогеназа), не изменяясь также почти и количественно в процессе этой процедуры.

Показано, что ответ клеток матки к эстрадиолу коррелируется с концентрацией внутриклеточно связанного протеина, показывая высокое сродство к эстрогенам, т. н. рецептор (Anderson et al., 1972; Katzenellenbogen, Gorski, 1972). Концентрация рецепторов отчетливо изменяется в течение репродуктивного цикла у крыс и других животных (Feherty et al., 1970; Lee, Jacobson, 1971; Evand, Hähnel, 1971).

Было постулировано, что эти изменения зависят от меняющихся циркулирующих уровней как эстрадиола, так и прогестерона. Показано, что эстрадиол меняет уровень их рецептора как у крыс (Jensen et al., 1969; Gorski et al., 1970) и морской свинки матки (Jungblut et al., 1976) путем усиления биосинтеза рецепторов; эффект прогестерона на концентрацию эстрадиоловых рецепторов объясняется, как замедление синтеза (биосинтеза) или как стимуляцию катаболизма рецептора (Clark et al., 1977; Coulson, Pavlik, 1977). Исследования Pino, Sierralta (1981) показывают, что главная лизосомальная-митохондриальная фракция из матки крысы содержит активность, которая инактивирует стероидные рецепторы. Kawamoto, Yamane (1980) изучили в небольшом ко-

личестве мочи (0,2—1 мл) общее количество уровней эстрогенов: при нормальном менструальном цикле в моче было $17,7 \pm 5,4$ мкг/г (фолликул. период), $78,8 \pm 8,8$ мкг/г (в период овуляции) и $26,7 \pm 11,2$ мкг/г (период лютеиновой фазы), при климактерии — $14,2 \pm 2,9$ мкг/г, билатеральной овариэктомии — $13,9 \pm 2,9$ мкг/г, гипофизарной аменорее — $12,0 \pm 3,2$ мкг/г, при подозрении на преждевременную менопаузу — $9,7 \pm 2,4$ мкг/г и синдроме Тернера — $13,9 \pm 3,8$ мкг/г были ниже, чем в фолликулиновую фазу нормального менструального цикла.

Применение антиэстрогенов — тамоксифен по 10 мг два раза в день или по 2 мг эстриола два раза в день является эффективной терапией у женщин в период постменопаузы и нормализует холестериновый обмен (Ottoosson et al., 1984), показано также влияние местного анестетика тетракаина на структуру и функцию эстрогеновых рецепторов (Uh Hee Kim et al., 1982). Эти данные подтверждаются и в эксперименте (Batra et al., 1984), где в эксперименте на овариэктомированных кроликах изучен эффект эстриола, вводимого в течение 7 дней в дозе 100 мкг/кг 17-в-эстрадиола или эстриола, на эстрогеновые рецепторы в вагине. Показано, что эстриол в низких дозах при длительном введении, как и эстрадиол снижает количество эстрогеновых рецепторов в вагине, но общее количество рецепторов остается неизменным. Обсуждается вопрос об множественных изменениях клеток матки крыс при эстрогеновом воздействии: прямое или опосредованное это воздействие (Schatz et al., 1984), влияние меди на связывание 17- β -эстрадиола в матке крыс (Smith, Knoenberget al., 1984), а также при других патологических состояниях (Schneider et al., 1983; Schulster et al., 1984; Cedars, Judd, 1987; Rönnerberg et al., 1987 и др.).

2.5. Стероидная рецепция матки при беременности

Большое число работ посвящено изучению рецепторов половых гормонов при беременности. В обстоятельной главе монографического характера о рецепции половых стероидов маткой (Арутюнян Н. А., Савченко О. Н., Орлов М. М., 1986) приведены литературные и собственные данные об уровне рецепторов прогестерона в матке при беременности, а также содержание рецепторов эстрадиола при беременности. Авторы указывают, что уровень рецепторов прогестерона в матке при беременности закономерно изменяется в соответствии с уровнем гормона в крови и физиологическими изменениями ткани матки на различных этапах беременности. На основании данных литературы, авторы считают, что общим для человека и животных является нарастание уровня ядерных рецепторов прогестерона в матке при беременности. Это происходит на фоне повышенного содержания прогестерона в крови, что, согласно сложившимся представлениям, должно приводить к снижению уровня рецепторов прогестерона. Тем не менее при беременности отмечается обратная картина.

По-видимому, механизм гомоспецифической регуляции уровня рецепторов прогестерона в матке в условиях постоянного воздействия высоких концентраций гормонов имеет иной характер или же реализуются иные, неизвестные нам регуляторные взаимодействия между периферическими гормонами (эстрогены, прогестерон), с одной стороны, и их рецепторами — с другой.

Содержание рецепторов эстрадиола при беременности у животных (крысы, кролики, свиньи, коровы) начинает резко повышаться с первых дней беременности, достигая максимума ко времени имплантации бластоцисты, что у крыс соответствует 5-му дню беременности. Этот подъем рецепции эстрадиола указывает на их синергическое действие эстрадиола и прогестерона в обеспечении процессов имплантации. В дальнейшем уровень рецепторов эстрогенов в эндометрии существенно снижается, что связывают со значительным и стойким повышением уровня секреции эстрогенов в этот период, приводящим к снижению уровня собственных рецепторов и к транслокации их в ядро. В миометрии имеет место такая же динамика рецепторов эстрадиола, но выраженная в значительно меньшей степени.

Увеличение ядерной фракции рецепторов эстрадиола, общее для человека и животных, имеющее место в предродовый период, вероятно, способствует усилению эстрогенного влияния на миометрий, необходимого для развязывания родовой деятельности. У женщин, в отличие от животных, это происходит без существенного увеличения уровня эстрадиола в крови. В монографии В. Г. Шаляпиной, В. В. Ракицкой, В. В. Абрамченко «Адренергическая иннервация матки» (Л., «Наука», 1988) специальный раздел посвящен гормонам как регуляторам сократительной функции матки при беременности.

Особое значение представляют т. н. промежуточные соединения. Отдельные мышечные клетки миометрия контактируют друг с другом посредством промежуточных звеньев (соединений). Эти специализированные типы межклеточных контактов были выявлены в миометрии самок крыс, морских свинок, овец и женщин при родоразрешении (Garfield et al., 1978, 1980, 1984). Размеры и количества этих соединений резко увеличивается во время родов, происходящих в срок, и их образование можно контролировать с помощью стероидных гормонов, простагландинов и родственных им соединений. Возможно, что повышенное образование промежуточных соединений необходимо для обеспечения синхронных мышечных сокращений, наблюдаемых во время родов.

Образование промежуточных соединений в мускулатуре матки увеличивается под воздействием эстрогенов, в то время как прогестерон частично снижает этот эффект. Простагландины вызывают усиление синтеза промежуточных соединений в миометрии. Стимуляция размеров этих соединений и их количества, вызываемая эстрогенами угнетается индометацином, а это заставляет

предположить, что простагландины являются при этом промежуточными веществами.

Эстрогены использовали клинически с целью созревания шейки матки, но результаты этих исследований сомнительны (Хоукис Д. Ф., Хиллиер К., 1987). Gordon, Calder (1977) сообщили о достижении размягчения шейки матки под действием эстрадиола, хотя другие исследователи сообщили о том, что эстрадиол дает лишь незначительный эффект (Thiery et al., 1978), или же указывали на то, что эффективное размягчение шейки матки достигается только при использовании таких доз эстрадиола, которые также индуцируют сокращения матки (Cragt, Yovich, 1978).

Первые отчетливые данные о том, что эстрогены оказывают стимулирующий эффект на миометрий были проведены в 1925 г. Frank, Bonham, Gustavson. Эти авторы показали, что введение овариэктомированным крысам эстрогенов вызывает ритмические сокращения матки. Эти наблюдения положили основание для разработки теории наступления родов с включением в этот процесс эстрогенов, которые приводят к ритмическим сокращениям матки. За последние двадцать лет, в связи с развитием радиоиммунных методов определения гормонов, наши знания о роли эстрогенов в начале родов значительно продвинулись вперед. Anderson, Webb, Turnbull (1981) указывают, что уже в 1956 г. Brown показал, что при беременности у человека постоянно повышается экскреция эстрогенов с мочой, при этом эстриол увеличивается в 1000 раз, эстрон и эстрадиол меньше, чем эстриол в 100 и 50 раз соответственно. Это повышение экскреции эстрогенов в моче при беременности было связано с находками биохимического плана об образовании эстрогенов в плаценте и у плода, и в конце 1950 — начале 1960 гг. в лаборатории Egon Diczfalusy в Каролинском университете в Стокгольме. Diczfalusy и соавт. впервые показали, что плод и плацента представляют в плане синтеза эстрогенов единую эндокринную систему, и дали ей название система мать — плацента — плод. При введении эстрогенов в поздние сроки беременности у человека в ранних работах Pinto и соавт. (1964) из Аргентины было показано, что внутривенная инфузия 100 мг 17- β -эстрадиола женщинам при доношенной беременности повышает маточную активность и может даже приводить к началу родовой деятельности (Pinto et al., 1967). В некоторых исследованиях (Järvinen et al., 1965) были подтверждены результаты работ Pinto и соавт. при внутримышечном введении эстрадиола, но в более ранней работе Kelly (1961) при использовании идентичных доз эстрогенов эффекта не было отмечено. В последующем Klorppег и соавт. из Абердина (1973) исследовали влияние эстрогенов при их приеме внутрь (эстриола и стиблестрола) на маточную активность в поздние сроки беременности, а также при интраамниальном их введении. В большинстве наблюдений результаты были отрицательными. Данные работ Pinto и соавт. (1964, 1967) трудно интерпретиро-

вать, так как наши знания недостаточны о нормальных физиологических изменениях, имеющих место при доношенной беременности у человека. Однако, так как концентрация 17- β -эстрадиола в крови матери не изменяется в течение недели, предшествующей началу родов или в родах (Turnbull et al., 1974), то трудно объяснить данные, наблюдаемые Pinto и соавторами. Наши данные по определению радиоиммунным методом эстриола, эстрадиола, прогестерона и Ca^{2+} в сыворотке крови: с началом родов эти уровни имеют тенденцию к снижению по сравнению со сроком беременности 38—39 нед. беременности, однако эти данные статистически недостоверны ($>0,05$) (Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1986; Бетоева И. М., 1987). При местном применении 17- β -эстрадиола, эстриола (интравагинально, экстравагулярно) некоторыми исследователями показано созревание шейки матки. Однако неясно, проявляется ли этот эффект за счет местного действия эстрогенов на шейку матки или это может быть вторичным эффектом — за счет повышения маточной активности этими гормонами, так как имеются данные о том, что маточные сокращения типа Брекстон—Гикса (большие маточные сокращения) могут приводить к созреванию шейки матки (Абрамченко и др., 1964, 1987).

В исследованиях Deaver, Guthrie (1980) показано, что при беременности не имеется отчетливого изменения в цитоплазматическом рецепторе с 10 до 20 дня цикла. Цитоплазматический 17- β -эстрадиол был выше на 20-й день как у беременных свиней, так и небеременных ($p < 0,05$ — нормальный цикл у свиной длится 19—21 день).

Цитоплазматический прогестерон отчетливо снижается на 14—16-й день у небеременных свиней и был отчетливо выше на 16 и 20-й день у беременных, по сравнению с небеременными ($p < 0,05$). Секреция эстрогенов blastocистами у свиной играет роль блока лютеолитического эффекта матки и сохранения беременности. Mergui и соавт. (1984) показали, что эстрогеновые и прогестероновые рецепторы были обнаружены в шейке матки с высоким превалированием в эпителии эндоцервикса. При этом изменения во время беременности включает падение свободных цитозольных фракций обоих типов рецепторов и, возможно, более их значительное повышение в синтезе наблюдается в более поздние сроки беременности. Ichikawa, Tamada (1980) показали, что эстрогены способствуют повышению пластичности матки, необходимой для нормального развития плода, однако механизм этого не ясен. Эстрогены и прогестерон способствуют накоплению в матке коллагена и мукополисахаридов. Таким образом, эстрогены улучшают пластичность матки у беременных крыс и поддерживают на соответствующем уровне внутриматочное давление для растущего плода в поздние сроки беременности.

Интерес представляют также работы, в которых показано местное влияние плаценты на концентрацию 17- β -эстрадиола

в матке и прогестерона у беременных морских свинок. Batra, Thorbert (1981) показали, что уровни 17- β -эстрадиола и прогестерона в различных отделах матки, беременном и небеременном роге были наивысшими в небеременном роге и самыми низкими в околоплодной и подплацентарной ткани (в середине и в конце беременности исследования были проведены). Эти данные убедительно показывают отсутствие локального плацентарного влияния на концентрацию эстрадиола и прогестерона в матке. В некоторых работах Kalloo et al., (1978) показано, что в процессе беременности у морской свинки уровень 17- β -эстрадиола не имеет существенного значения. О факторах, регулирующих эндокринную функцию плаценты, известно очень мало (Р. Хип, А. Флинт, 1987). Прогестерон является основным по количеству предшественником только во время беременности. Хотя прогестерон часто называют «гормоном беременности», его называют также «бесполезным гормоном», так как сам по себе он обычно не действует. Р. Хип, А. Флинт (1987) полагают, что прогестерон оказывает множественное влияние на материнский организм в плане поддержания беременности. Он задерживает овуляцию, подавляя секрецию ЛГ гипофизом; действует на эндометрий, подготавливая его к приему зародыша; подавляет сократительную активность миометрия, благодаря чему нормально происходит имплантация и предотвращается экспульсия плода. Для определения последнего свойства Ксапо (Csapo) ввел понятие о «прогестероновом блоке» сократительной активности миометрия. Прогестерон угнетает координированные сокращения и электрическую активность миометрия не только путем прямого действия на матку, но и за счет подавляющего действия на высвобождение окситоцина из гипоталамуса. Гипотезу «прогестеронового блока» нельзя применять в равной степени ко всем видам животных, поскольку, хотя и было показано действие прогестерона на сократительную активность миометрия у крысы, овцы и человека, эти эффекты не всегда носили у них тот же характер, что у кроликов. В основе угнетающего действия прогестерона на активность миометрия лежит, по-видимому, изменение ионной проницаемости и доступности внутриклеточного кальция в клетках-миоцитах.

Batra, Thorbert (1981) считают, что плацента имеет отрицательный (негативный) эффект на концентрации 17- β -эстрадиола и прогестерона в матке, так как их концентрации в местах прямо под плацентой и перифетальной стороне ниже, чем напротив плаценты и параплодной стороне. Фактически, в большинстве опытов, наивысшая концентрация стероидов была обнаружена в пустом, небеременном роге. Эти, казалось бы, неожиданные результаты, однако, объяснимы и вполне совместимы с концентрациями эстрадиола и прогестерона в плаценте. При этом концентрация прогестерона в плаценте была почти такой же, как и концентрация в матке, в то время как плацентарный эстрадиол

был даже ниже, чем его концентрация в матке. *Batra* с соавт. (1979) сообщили чрезвычайно интересный факт, отмеченный у человека, где плацентарный эстрадиол и концентрации прогестерона были от 6 до 30 раз выше, чем в матке. Очень низкие уровни эстрадиола в плаценте совместимы с утверждением о том, что плацента морской свинки не синтезирует эстрадиол в каких-либо значительных количествах (*Ainsworth, Ryan, 1966; Kallou, Bhavani, 1978*). В 1980 г. *Batra* и соавт. сообщили, что концентрация прогестерона в матке не меняется в процессе беременности, а в плазме крови повышается в 30—64 раза. Таким образом, авторы считают, что количество несвязанного прогестерона, которое имеется в небеременном роге (матки), возможно, не меняется в течение беременности и, по-видимому, не имеется локального влияния плаценты на концентрацию прогестерона в матке, так как концентрация прогестерона в матке беременной морской свинки очень низкая по сравнению с маткой человека.

Удивляет, однако, отчетливое повышение при беременности у морских свинок огромное повышение в плазме крови концентрации прогестерона в 30—70 раз (!). Недавно было высказано предположение, что низкий уровень эстрадиола в матке необходим, возможно, для поддержания физиологии матки при беременности (*Batra, 1979*). У человека это, возможно, достигается угнетением рецепторов эстрадиола высокой концентрацией прогестерона в матке (*Batra et al., 1978, 1979*). *Winston, Leuhg (1982)* показали, что цитоплазматические эстрогеновые рецепторы повышались в 2,5 раза во время родов, а также достигали максимума к 15 дню лактации. Таким образом, отмечается пик эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в процессе родов. Эти пики могут быть функционально связаны с механизмом сокращения матки в процессе родов. Эстрогеновые рецепторы, но не прогестероновые рецепторы присутствуют в маммарной железе во время беременности лактации.

Ueda и соавт. (1986) у взрослых кастрированных овец инфузировали 17- β -эстрадиол в течение 3-х недель. У 12% повышался вес тела, а у 20% повышался общий объем крови главным образом за счет увеличения плазмы крови, в 13% снижалось артериальное давление, и в 40% повышалась частота сердечных сокращений. Изменения в объеме плазмы крови коррелировалась с изменениями в концентрации эстрадиола. Большинство жидкости оставалось в интерстициальном пространстве.

У беременных объемы крови увеличились на 35—45% по сравнению с небеременными. Среди других изменений со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено снижение артериального давления — диастолического на 10—15 мм рт. ст., а частота сердечных сокращений повышалась на 10—15 уд./мин при введении эстрадиола в дозах от 6,7 до 33 мг/кг/день. Показана роль витамина Д, связывающего белок кальций в матке крыс, и показан различный эффект эстрогенов, тамоксифена, прогестерона и бере-

менности на аккумуляцию и клеточную локализацию. (Bruns et al., 1988), а также показана роль эстрогенов и прогестиннов на выделение и синтеза пролактина у обезьян (Betnea, Yuzuriha, 1986) и на выделение ГРГ (Smith, 1984).

Из отечественных исследований наиболее обстоятельной работой является работа Ю. Л. Волкова (1989), в которой на основании проведенного экспериментального радиоизотопного исследования на животных установлена прочная связь радиоактивного эстрадиола с клетками миометрия при локальном способе введения гормона. Полученные данные экспериментального исследования, по мнению Ю. Л. Волкова, свидетельствуют о переносе меченого эстрадиола из цитоплазмы в ядро клетки, накоплении его в ядерной субстанции клеток миометрия и пролонгированного действия гормона, обеспечивающего более быстрый эффект ускоренной подготовки родовых путей беременных к родам. На этой основе разработан способ локального (вагинального и ректального) введения эстрогеновых гормонов для ускоренной подготовки беременных к родам и родовозбуждению.

Дердь Дёри (1981) применял отечественный препарат сигетин внутривенно в дозе 40—60 мг или 600 мг в таблетках (3 раза в день по 2 табл. в дозе 100 мг в одной таблетке) с целью родовозбуждения и родостимуляции при сроке беременности 34—38 недель беременности. Применение сигетина оказалось эффективным во всех случаях, при этом не отмечено побочных реакций, как при применении, например, простагландинов. Экспериментальные исследования автора показали, что под влиянием сигетина возрастает синтез простагландинов, улучшается его реализация; отмечается усиление маточно-плацентарного кровообращения, дети все родились с высокой оценкой по шкале Апгар, выше даже, чем при физиологическом течении родов. Danilos и соавт. (1988) проводили индуцирование сократительной активности матки эстрадиолом, его влияние на лактацию и концентрацию гормонов в сыворотке крови. У 28 беременных (из них у 18 первородящих) вводили внутримышечно эстрадиол-бензоат — 2×5 мг в течение 3-х дней. Радиоиммунным методом определяли уровни пролактина, эстриола, эстрадиола, прогестерона и плацентарного лактогена в сыворотке крови беременных, у которых сократительная функция матки индуцировалась эстрадиолом.

Показано, что эти данные существенно отличались от физиологических родов. Оказалось также, что премедикация родов эстрадиолом замедляет в среднем на 3 дня появление лактации.

2.6. О взаимосвязи стероидных рецепторов в матке и в сыворотке крови

Э. Р. Баграмян (1988) указывает, что эстрогены вызывают в миометрии ряд биохимических и физиологических изменений,

играющих важнейшую роль в обеспечении мышцы матки пластическим субстратом и энергетическим материалом. Влиянием эстрогенов объясняются гиперплазия и гипертрофия клеток миометрия, увеличение синтеза РНК и белков актомиозинового комплекса, усиление синтеза и активности ферментных систем, повышение энергетического обмена, накопление гликогена, АТФ, креатинфосфата, изменения мембранного потенциала клеток и другие изменения, обеспечивающие рост плода и сократительную активность мышцы матки в родах. Г. И. Герасимович и соавт. (1984) указывает, что в последние годы получены экспериментальные данные, указывающие на важную роль эстриола в регуляции моторной активности миометрии. В частности, авторы показали, что введение эстриола подопытным животным в последние дни беременности приводит к значительному ослаблению родовой деятельности.

Ю. Л. Волков (1989) при местном применении эстрадиола не выявил повышения содержания эстрогенов в сыворотке крови беременных, что свидетельствует, по мнению автора, о значительном снижении экстрагенитального влияния гормонов на печень беременных. Этот факт еще раз свидетельствует, что при локальном способе введения эстрадиол накапливается в тканях органах-мишенях — матке, оказывая местный эффект на гормонально зависимый орган. Этот способ подготовки родовых путей наиболее эффективен в более поздние (37—40 нед.) сроки беременности.

Vatra, Bengtsson (1978) провели в сравнительном аспекте концентрацию эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов в миометрии и их взаимосвязь с концентрацией стероидных гормонов в периферической крови. 17- β -эстрадиол и прогестерон определяли у 33 беременных в конце беременности в плазме крови и в миометрии, а также и в середине беременности. Установлено, что концентрация эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем концентрация его в плазме крови. Это соотношение миометрий — плазма было 0,7. Относительно концентрации в плазме крови, в миометрии эстрадиол повышается незначительно среднего срока беременности к концу беременности, при этом это соотношение составило 0,2.

Хотя концентрация прогестерона в миометрии была значительно выше, чем в плазме крови в середине беременности, и соотношение составило 2,2, но была ниже, чем в плазме в конце беременности, т. е. это соотношение было только 0,6. Таким образом, концентрация эстрадиола в миометрии (нанограмм на грамм) в середине беременности была ниже ($1,6 \pm 0,6$ нг/мл), чем в плазме крови ($2,9 \pm 1,0$ нг/мл), в то время как концентрация прогестерона в миометрии ($54,7 \pm 16,9$ нг/мл) была в два раза выше, чем в плазме крови ($27,2 \pm 8,4$ нг/мл). По данным Lantta и соавт. (1983) корреляции между стероидными рецепторами и уровнями эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови не выяв-

лено. В то же время у беременных женщин авторы не обнаружили цитоплазматических стероидных рецепторов в маточных артериях. Вероятно, высокие уровни в сыворотке крови эстрадиола могут способствовать переносу эстрадиола из цитоплазмы в ядро. Недавно показано, что катехол-эстрогены, которые являются главными метаболитами эстрадиола, повышают образование простагландинов в матке даже больше, чем исходное соединение (Kelly, Abel, 1981). Gross и соавт. (1988) изучили катехол-эстрогены в венозной крови матери и вене и артерии пуповины при родах через естественные родовые пути и при elective кесаревом сечении. Катехол-эстрогены в пупочной артерии и пупочной вене были выше при физиологических родах, чем при оперативном родоразрешении. При этом важна роль катехол-эстрогенов в синтезе простагландинов и в потенцировании катехоламинов через конкурирующее угнетение катехол-о-метил-трансферазы, показывая, что катехол-эстрогены могут играть важную роль в триггерном вовлечении в начало родов и родоразрешения у человека. Как известно, инактивация катехоламиновых нейромедиаторов осуществляется путем метилирования 3-ОН-группы катехолового кольца. Реакцию катализирует катехол-о-метил-трансфераза, использующая S-аденозилметионин в качестве донора метильной группы (Страйер, Л., 1985). Катехол-эстрогены также потенцируют липолитический эффект адреналина в выделении арахидоновой кислоты из фосфолипидов (Askerman et al., 1980). Более того, активность катехол-о-метил-трансферазы — энзима, первоначально важного в метаболизме катехол-эстрогенов и катехоламинов, обнаружена в очень высокой концентрации в decidua vera у человека, особенно во время беременности и достигает максимума к концу беременности (Linnet, MacDonald, 1983). Lahav и соавт. (1980) также показали, что соотношение эстрадиол/прогестерон в периферической плазме крови при физиологических родах было выше, чем при elective кесаревом сечении (прогестерон — $2,95 \pm 0,26$ против $1,96 \pm 0,29$ нг/мг ткани, $p < 0,025$ и эстрадиола соответственно — $33,6 \pm 5,2$ против $26,4 \pm 3,8$ пг/мл). При родовозбуждении окситоцином — $2,50 \pm 0,47$ нг/мг, а концентрация эстрадиола была выше — $41,4 \pm 3,2$ нг/мг. цАМФ была $29,8 \pm 1,5$, $39,6 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 3,9$ пмоль/100 мг ткани при физиологических родах, при родовозбуждении окситоцином и при операции кесарева сечения без родовой деятельности. Таким образом, у человека не выявлено отчетливых изменений уровня эстрадиола и прогестерона в периферической крови до начала спонтанных родов.

В исследовании Naukkamaa, Wichmann (1977) изучен уровень прогестерона в миометрии у беременных женщин, которым были подвергнуты операции кесарева сечения. Гомогенаты миометрия изучались в виде четырех фракций: ядерного, митохондрий, в микросомах и цитозоле, путем радиоиммунного метода определялся прогестерон. В 15 цитозольных фракциях была определена кон-

центрация эстрогена и эстрадиола. Отметим в первую очередь, что концентрация прогестерона (пг/мг белка) в миометрии человека была наивысшей в образцах миометрия, взятого в процессе родов, чем при элективном кесаревом сечении. Эти данные были статистически достоверны в фракциях ядерных и микросомах ($p < 0,05$). Абсолютная концентрация прогестерона была самой низкой в ядрах и наивысшей в микросомах. Относительные концентрации прогестерона были одинаковы в четырех фракциях в двух группах. Эти данные показывают, что не имеется существенного снижения прогестерона в миометрии во время родов. Средняя концентрация эстрогена была наивысшей, чем средняя концентрация эстрадиола в цитозольной фракции миометрия в поздние сроки беременности. Schwarz и соавт. (1977) выявили прогестерон-связывающую субстанцию, которая локализуется в области амниона, и в конце беременности эта субстанция сильно повышена в плодовой части мембраны. Таким образом, по мнению Schwarz и соавт. (1977) при поздних сроках беременности в плодных оболочках обнаружено появление уникального прогестеронсвязывающего белка, так что незадолго до родов возможно происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови. Большой интерес представляют новые данные относительно потребности в гормонах у беременных крольчих: неполноценная беременность и нарушения развития плода, возникающие в результате воздействия гормональным антагонистом в субабортивной дозе (Jost, 1986). Известно, что развитие беременности у кроликов зависит от продукции прогестерона яичниками. Недостаток продукции стероидных гормонов яичников приводит либо к развитию аборта, либо к «неполноценной беременности» и к нарушениям в развитии плодов. Введение беременным крольчихам RU-486 (250; 500; 750 мкг или 1 м с 1, 2, 3 или 5 дня по 11 день беременности) — препарата с антипрогестиновой активностью в субабортивных дозах вызывало состояние дефицита в организме гормонов яичников с последующим развитием неполноценно протекающей беременности и нарушением развития плодов: уменьшением размеров плодов, недоразвитием глаз, нарушением развития головного и спинного мозга.

Наши данные (Абрамченко В. В., 1973) при применении оксипрогестерон-капроната в дозе на курс лечения от 2000 до 4000 мг внутримышечно не оказывало неблагоприятного влияния на развитие плодов и новорожденных детей. Идентичные закономерности выявлены при применении отечественного препарата — сигетина при лечении гипотрофии плода, гипоксии плода (Абрамченко В. В., Новиков Е. И., 1982; Осипова Е. П., 1983, 1985 и др.).

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что основная роль в поддержании беременности принадлежит прогестерону. К числу других эндокринных факторов, играющих ту или иную роль в начале родов, относятся активация гипофизарно-надпочечниковой системы плода и повышение секреции плодом кортикостерои-

дов, увеличение секреции эстрогенов и простагландинов и рас-слабление лонного сочленения под воздействием релаксина, а на второй стадии родов — выброс окситоцина из гипофиза.

Глава III. ГЕСТАГЕНЫ

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

Стероидные гормоны, исходя из биологического действия, а также последовательности и числа углеродных атомов в их молекулах, делят на четыре группы (Сергеев П. В., Шимановский Н. Д., 1987).

1. C_{18} — стероиды — эстрогены с основными представителями: эстрадиолом, эстроном, эстриолом.

2. C_{21} — стероиды — гестагены с основным представителем: прогестероном.

3. C_{19} — стероиды — андрогены с основным представителем: тестостероном.

4. C_{21} — стероиды — кортикостероиды с основными представителями: кортизолом, кортикостероном и альдостероном.

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

3.1. Прогестиновые рецепторы

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

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

одновременном снижении цитозольной формы. По мере последующего прогрессирования беременности отмечается постепенное увеличение цитозольных рецепторов прогестерона.

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

У многих видов животных прогестерон быстро метаболизируется и выводится из кровеносного русла. Прогестерон распределяется в организме между двумя теоретическими «компартаментами». Из первого компартмента (возможно, из кровеносной системы) прогестерон исчезает с периодом полужизни порядка 1 мин, а из второго — порядка 30 мин. У морской свинки и нутрии присутствие глобулина, обладающего высоким сродством к прогестерону, сильно уменьшает скорость его метаболического клиренса. При беременности скорость образования прогестерона составляет 250—300 мг/сут у женщин и 1,0—1,5 мг/сут у морской свинки. В пределах каждого из этих видов существуют большие индивидуальные различия в скорости секреции прогестерона. Приведенные величины значительно превышают суточную по-

требность в прогестероне для поддержания беременности. Приводимые в литературе типичные средние величины концентрации гормонов следующие: прогестерон — 200 нг/мл; общие эстрогены — 150 нг/мл (отдельные эстрогены, содержащиеся главным образом в конъюгированной форме: эстрон — 40 нг/мл; 17-в-эстродиол — 10 нг/мл; эстриол — 100 нг/мл); хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) — 50 ед/мл; плацентарный лактоген человека (ПЛЧ) — 10 мкг/мл. Вес плаценты — 700 г. (Хип Р., Флинт А., 1987).

Существенно отметить, что продуцирование прогестерона в фолликулярную фазу цикла практически отсутствует (уровень его в сыворотке крови составляет менее 1 нг/мл). Затем оно начинает повышаться; этот подъем совпадает с пиком ЛГ. После овуляции повышение идет более быстрыми темпами и содержание гормона в крови достигает 15—20 нг/мл в лютеиновую фазу, т. е. продуцирование увеличивается в 20—40 раз по сравнению с фолликулярной фазой. Перед началом менструации уровень прогестерона снижается. Прогестерон проходит через обменные превращения, метаболизируется и выводится с мочой в виде ряда метаболитов, основным из которых является прегнандиол. Выявление повышенного уровня прогестерона в сыворотке крови или прегнандиола в моче в лютеиновую фазу цикла является лучшим из имеющихся биохимических тестов наличия овуляции. (Браун Дж. Б., 1986). Уровень гормона непрерывно повышается начиная с момента овуляции в цикле зачатия и достигает максимума примерно к 36 неделе беременности; после родов он быстро снижается. В течение беременности содержание прогестерона увеличивается всего в 6—10 раз, в то время как уровень эстрогенов возрастает в 1000 раз. Тем не менее при интерпретации данных о содержании прегнандиола во время беременности следует помнить, по мнению Дж. Б. Браун, два важных момента:

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

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

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

3.2. Гестагены в первой половине беременности

В последние годы интенсивно изучаются вопросы, связанные с изменениями стероидных гормонов в первую половину беременности. Так, Janos, Varga (1984) показали влияние фолликулярной жидкости свиньи, данный в проэструсе, на уровень прогестерона беременных крыс. А. Ф. Бунятян и соавт. (1983) исследовали содержание прогестерона и его производных в крови во время нормальной беременности и нормальных родов. Во время беременности увеличивается содержание не только самого прогестерона, но и суммарная концентрация 5-а-дигидропрогестерона и 20-а-оксипрогестерона. В крови вены пуповины выявлено в 2 раза увеличение прогестерона и его метаболитов по сравнению с содержанием в периферической крови, что соответствует данным литературы и свидетельствует, что во время беременности плацента представляет собой активный эндокринный орган, в котором происходит не только синтез прогестерона, но и его метаболизм. Авторы в лютеиновую фазу определили содержание прогестерона — $8,3 \pm 1,9\%$; в I триместре беременности — $16,0 \pm 1,9\%$; во II триместре беременности — $56,0 \pm 4,8\%$; III триместр беременности — $119,9 \pm 7,0$ и III период родов — $78,2 \pm 22,3\%$. Кровь из пуповины — $170,4 \pm 57,9\%$. Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова (1985) полагают, что гормоны плаценты, в частности, трофобласт, являющийся приобретением в эволюции процессов репродукции вида, обладает разнообразными свойствами. В нем происходит синтез многих веществ, которые присущи только ему и необходимы лишь во время беременности. Выделяемые им гормоны оказывают мощное специфическое воздействие на материнский организм. Они вызывают на срок беременности разнообразные изменения гомеостаза, необходимые для обеспечения внутриутробного развития организма. Поступление этих веществ в кровь матери начинается еще до имплантации зародыша из клеток трофобласта, находящихся в бластоцисте, и возрастает по мере формирования плаценты и созревания ее эндокринных функций. Гормоны плаценты тормозят регрессию желтого тела, что предохраняет от прерывания беременности на ранних ее сроках. Это происходит главным образом под влиянием ХГ, лютеотропный эффект которого потенцируется ПГ (Dolszay et al., 1978). Многие плацентарные гормоны напоминают гормоны гипофизарные, как по структуре, так и по функции. Так как плацента — орган безнервный, недавно было показано сходство механизма синтеза белковых гормонов в гипофизе и в плаценте, так как пептиды, podobные гипоталамическим, были обнаружены в плаценте человека.

Стероидные гормоны плаценты по структуре и функции сходны с гормонами яичника. Прогестерон образуется из холестерина матери и плода, поступающего к плаценте с кровью; его синтез может происходить и без участия плода. В последнем три-

местре беременности из плаценты выделяется за сутки больше прогестерона, чем предполагали ранее: 250—450 мг (Kilpper, 1980). Стероидные гормоны из плаценты поступают как к матери, так и к плоду. Концентрация прогестерона даже больше у плода, чем у матери. По мнению Wilson и соавт. (1984) факторы, которые контролируют синтез плацентарных гормонов, еще очень плохо изучены. Плацента рассматривается как автономная в секрети гормонов. Для акушеров очень важным фактом является то, что показано, что концентрация прогестерона в ретроплацентарной крови в 10 раз (!) выше, чем концентрация его в периферической крови матери, при этом в синцитиотрофобласте даже еще выше. Показано угнетение ХГЧ прогестероном, но механизм этот неясен, возможно, за счет угнетения синтеза белка; этот эффект прогестерона может быть опосредован специфическими белковыми рецепторами, которые выявляются в конце беременности в плаценте (Younes et al., 1981). Кроме того, плацента имеет цитоплазматические рецепторы для глюкокортикоидов (Spreng et al., 1979). Таким образом в работе Wilson и соавт. (1984) показали, что физиологические концентрации прогестерона в ткани плаценты могут угнетать секрецию ХГЧ, но не эстрадиола. Повышение секреции прогестерона плацентой во время беременности может быть ответственным за снижение концентрации ХГЧ у матери после 8—10 нед. беременности, т. е. то время, когда плацента становится ведущей в образовании прогестерона. В то же время в работе Yosef и соавт. (1984) в клинических условиях показано, что введение экзогенного прогестерона (в пределах $23,8 \pm 7,9$ — $46,2 \pm 15,6$ нг/мл) повышались уровни ХГЧ в ранние сроки беременности, что можно объяснить как повышение ХГЧ секреции в плаценте. В то же время дальнейшее повышение дозы вводимого прогестерона, не приводило к дальнейшему повышению ХГЧ, т. е. начальная достаточно высокая доза прогестерона оказывала полный стимулирующий эффект в отношении секреции плацентой ХГЧ. После 12 недель беременности — плацента является главным источником прогестерона (Tulchinsky, Nobel, 1973). В работе Freeman и соавт. (1984) показано содержание прогестерона в плазме крови матери и амниотической жидкости в ранние сроки беременности (16—20 нед. беременности). Так, содержание прогестерона в материнской плазме крови составила $4236,2$ нг/дл $\pm 371,3$ (колебания — 2200—8000), а в амниотической жидкости — 5200 нг/дл $\pm 473,7$ (колебания — 1600—8000). Значительное повышение у матери эстрогенов и прогестерона отмечено между 14 и 22-й нед. беременности (Tulchinsky et al., 1972). Darling, Hawkins (1981) полагают, что принципиальным действием прогестерона в процессе беременности является поддержание децидуальной реакции в эндометрии и в миометрии. На основании данных литературы, можно заключить, что прогестерон может быть введен в ранние сроки беременности для угнетения функции миометрия при угро-

жающем выкидыше, привычном аборте, но его дозы пока еще не установлены.

В последние годы появились и другие экспериментальные и клинические исследования по изучению эндогенного прогестерона в ранние сроки беременности (Darling, Hawkins, 1981; Plotka et al., 1982; Diekman, Anderson., 1983; Buster, 1983; Zorn et al., 1984; Albrecht, Pepe., 1984; Thomford et al., 1984; Tsonis et al., 1984; Waddell et al., 1988).

Нами (Абрамченко В. В. и соавт., 1984; Гуськова Н. А., 1984) при угрожающих и преждевременных родах исследовали в динамике уровень экскреции гормонов (по методу Браун—О. Н. Савченко) и прегнандиола по методу Клоппер в моче. Исследования проводились до и после применения токолитической терапии. Исходные данные экскреции эстрогена, эстрадиола и эстриола составили в группе беременных, где токолитическая терапия была эффективной и удалось сохранить беременность были соответственно $311,2 \pm 44,3$ мкг/сут; $126,68 \pm 52,7$ мкг/сут; $4012,0 \pm 183,6$ мкг/сут. Во второй группе беременных, где несмотря на токолитическую терапию, наступили преждевременные роды эти цифры были соответственно ниже: $265,0 \pm 30,4$ мкг/сут, $88,7 \pm 7,3$ мкг/сут и $3636,5 \pm 80,6$ мкг/сут. Причем, чем меньше был исходный уровень эстрогенов, тем меньшим был эффект токолитической терапии. При уровне эстрогенов, близким к критическим, исход для плода был наихудшим (дети погибли в первую неделю после рождения). У женщин же с более высоким уровнем эстрогенов дети имели благоприятный для жизни прогноз. Так, например, под влиянием партусистена через неделю от начала лечения уровень экскреции эстрогена, эстрадиола и эстриола повысился соответственно до $458,1 \pm 85,7$ мкг/сут, $236,56 \pm 52,4$ мкг/сут и $6352,3 \pm 124,1$ мкг/сут ($p < 0,05$). Таким образом, под влиянием партусистена экскреция эстрогена, эстрадиола и эстриола повысилась на 47,2%, эстрадиола — на 71,3% и эстриола — на 58,5%. Исходный уровень прогестерона существенно не отличался у беременных первой и второй групп. Однако существенно отметить, что после лечения партусистеном уровень экскреции прегнандиола увеличился в 2 раза. Таким образом, бета-адреномиметик (партусистен) вызывает помимо токолитического эффекта увеличение экскреции эстрогенов и прегнандиола в моче, что, вероятно, свидетельствует об улучшении под действием этих препаратов гормонпродуцирующей способности фетоплацентарного комплекса, что является одним из реальных факторов улучшения жизнедеятельности плода. Кроме того, установлена зависимость эффективности токолитической терапии от исходного уровня эстрогенов.

3.3. Гестагены во второй половине беременности

Интенсивно изучается динамика изменений содержания прогестерона у беременных в разные сроки беременности и после

родов. Есть данные о том, что после 12 нед. беременности продукция прогестерона начинает возрастать линейно к 36—40-й неделям до 100—200 мг/л и составляет 250 мг в день.

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

В последнее время интерес к изучению стероидных гормонов во второй половине беременности, несомненно усилился, о чем свидетельствует выход ряда отечественных и зарубежных работ. Но не случайно почти во всех работах отмечается недостаточная разработанность этих вопросов. Надо отметить, что методологические особенности пока не поспевают за практикой. Необходимость же в этом, нам кажется, есть. Конечно, теоретическая проблематика целостного анализа соотношения эстрадиол/прогестерон сложна и многопланова. В практическом плане эти данные важны в отношении досрочного прерывания беременности, причин возникновения и тем самым регуляции родовой деятельности и др. Zahav и соавт. (1980) установили, что соотношение эстрадиол/прогестерон в периферической плазме крови при нормальных родах было выше, чем при electiveном кесаревом сечении (прогестерон — $2,95 \pm 0,26$ нг/мл ткани против $1,96 \pm 0,29$ нг/мл ткани, $p < 0,025$), а эстрадиол соответственно: $33,6 \pm 5,2$ против $26,4 \pm 3,8$ пг/мг). При родовозбуждении окситоцином прогестерон был $2,50 \pm 0,47$ пг/мг, а концентрация эстрадиола выше — $41,4 \pm 3,2$ пг/мг. Циклический АМР была $29,8 \pm 1,5$, $39,6 \pm 8,0$ и $35,9 \pm 3,9$ пмоль на 100 мг ткани при родах через естественные родовые пути и при кесаревом сечении. В 1973 г. Liggins и соавт. показали, что начало родов у овцы связано с повышением синтеза глюкокортикоидов в надпочечниках плода, что приводит к резкому увеличению 17- β -эстрадиола и падению концентрации прогестерона в периферической крови матери. Результатом этих изменений является повышение продукции ПГ в матке и материнских котиледонах и сокращений матки с началом родовой деятельности. У человека эндогенные ПГ играют большую роль в маточных сокращениях в родах (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988; Fuchs, Klorper, 1977). Однако у человека не вы-

явлено отчетливых изменений уровня в периферической крови эстрадиола и прогестерона до начала родов и не выявлено падения прогестерона перед родами (Csapo et al., 1971; Turnbull et al., 1974). Освещение названной проблематики в полном объеме, даже тезисное, невозможно в данной главе, мы, естественно, и не преследовали такой цели. Ниже мы остановимся лишь на некоторых моментах, существенных на наш взгляд, для общего понимания природы начала родовой деятельности.

О важной роли гормонов коры надпочечников в регуляции сокращений матки свидетельствуют данные об изменении уровня гормонов в крови женщин с нормальным течением беременности и родов и патологическим течением беременности и родов и высказано суждение о существенной роли адренокортикальной системы в патогенезе слабости родовой деятельности (Захарова О. И. и др., 1986).

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

родов драматически снижается (Cousins et al., 1983), что расценивается большинством авторов как подготовка к родам и увеличение потребности в кортикостероидах во время родового акта. Как уже говорилось, столь яркие изменения в содержании гормонов дают основание ряду исследователей (Liggins et al., 1973) полагать, что кортикостероиды могут служить важным фактором в развязывании родовой деятельности.

Нами (Бегова И. М., Абрамченко В. В. и др., 1987, 1989) изучалось содержание стероидных гормонов и ионов Ca^{2+} в сыворотке крови в 5 группах беременных и рожениц: беременные при сроке 38—39 нед., роженицы в начале родов, беременные с нормальным и патологическим прелиминарным периодом и при патологическом прелиминарном периоде, леченом бета-адреномиметиками (бриканил, внутрь).

Определяли эстриол, эстрадиол, прогестерон и ионы Ca^{2+} . Прогестерон при сроке беременности 38—39 нед. составил $179,83 \pm 18$ нг/мл, с началом родов имеет тенденцию к снижению ($102,63 \pm 7,5$ нг/мл) по сравнению со средними величинами в сроки беременности 38—39 недель. При нормальном прелиминарном периоде средние величины стероидных гормонов до развития регулярных схваток и с развитием регулярных схваток практически одинаковы. Количество ионов Ca^{2+} имеет тенденцию к увеличению. При патологическом прелиминарном периоде количество прогестерона имеет тенденцию к уменьшению ($122,8 \pm 13,67$ нг/мл), ($p > 0,05$). Уровень эстрадиола и Ca^{2+} практически не меняется с началом родов. Для выяснения существующих между стероидными гормонами зависимостей, мы провели корреляционный анализ. Корреляция выявлена при нормальном прелиминарном периоде между прогестероном и эстрадиолом. Коэффициент корреляции равен 0,884, вероятность 99%. К началу родов корреляционная зависимость теряется в этой же группе.

Экспериментальные исследования на хомячках по изучению в сыворотке крови и плаценте во второй половине беременности позволили Soares, Talamantes (1982) установить, что уровни прогестерона в сыворотке и плаценте повышаются с 8 до 14 дня беременности и снижаются с 14 до 16-го дня беременности. *In vitro* плацентарный прогестерон выделяется в повышенном количестве с 8 до 12 дня беременности и снижается с 12-го дня до 16-го дня беременности. Уровни эстрогенов в сыворотке крови были повышенными на протяжении всей второй половины беременности, в то время как уровни андрогенов были минимальными. В плаценте хомячков ни эстрогены, ни андрогены обнаружить не удалось. Matt, MacDonald (1984) изучили *in vitro* образование прогестерона и тестостерона у крыс в плаценте во время беременности. Образование прогестерона в плаценте было низким на 10-й день беременности (пикограмм/мг ткани) и повышалось до высоких уровней (>12 пг/мг ткани плаценты при условии 2 ч

инкубации) с 12 дня беременности до срока родов. Образование тестостерона прогрессивно повышалось и достигала пика ($19 \pm \pm 3$ пг/мг ткани плаценты) на 18 день беременности и затем снижается постепенно к концу беременности. Эти данные показывают, что у крыс плацента на протяжении беременности осуществляет активный стероидогенез.

В исследовании Votta и соавт. (1984) проведены подобные исследования, в частности, прогестерона, эстриола, плацентарного лактогена, и пролактина в плазме крови здоровых беременных (10) и больных сахарным диабетом (инсулинзависимым) в динамике беременности с 12 до 36 нед беременности с интервалом каждые 4 нед. беременности. В течение беременности прогестерон и эстриол в обеих группах беременных был схожим. Напротив, плацентарный лактоген был ниже у беременных с сахарным диабетом. При исследовании уровня прогестерона в амниотической жидкости в сроки беременности 14—42 недели Sippell и соавт. (1981) установили, что уровни прогестерона и 17-а-гидроксипрогестерона медленно повышаются до 36—38 нед. беременности с последующим снижением к концу беременности. За исключением кортизона, все кортикостероиды увеличивались в 3—12 раз с 14—16 нед. беременности до 36—38 нед. беременности и после 25 нед. беременности содержится больше активных кортикостероидов, вероятно, необходимых для созревания легких плода и желудочно-кишечного тракта. В работе Linneke и соавт. (1988) показано, что уровни прогестерона в сыворотке крови беременных при сроке беременности 10—16 нед. беременности составили 32—165 нмоль/л, β -ХГЧ — 31,5—260 мкг/л, эстриола — 0,04—4,94 нмоль/л и ПЛЧ 0,03—2,65 мг/л. Таким образом, уровни прогестерона в эти сроки беременности повышаются еженедельно, а уровни β -ХГЧ постепенно уменьшаются, а уровни эстриола и ПЛЧ отчетливо повышаются. Учитывая, что в литературе имеются сообщения о том, что во время беременности происходит повышение концентрации метаболита прогестерона — 5-а-прегнан-3,20-диона в сыворотке крови, который вызывает расслабление мускулатуры матки, то с целью выявления роли этого метаболита в наступлении спонтанных родов его содержание было определено у 13 здоровых беременных при сроке беременности 36 нед. (Löfgren et al., 1988). Авторы одновременно определяли уровень прогестерона в сыворотке крови. Установлено, что содержание гормонов возрастало до 15—11 дня до родов, после чего уровень 5-а-прегнан-3,20-диона начинал снижаться, тогда как содержание прогестерона оставалось постоянным. В день родов уровень 5-а-прегнан-3,20-диона был на 36% ниже, чем за 15—11 дней до родов. Место продукции метаболита не ясно. Авторы предполагают, что он может образовываться в плаценте, околоплодных оболочках.

Таким образом, общим для человека и животных является нарастание уровня ядерных рецепторов прогестерона в матке при

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

3.4. Антигестагены

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

Перспективным является прерывание беременности в I и II триместрах естественными и синтетическими ламинариями (см. обзор — Горгиджаниян Р. С., Абраченко В. В., 1989). Заслуживает внимания и применение простагландинов (Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г., 1988), однако по данным Lundstrom и соавт. (1977), Rosen и соавт. (1979), аналоги простагландина E₂ способны эффективно прервать беременность на ранних сроках, но прием этих препаратов сопровождается серьезными осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта и сильными болями внизу живота. Как мы указывали выше, обнадеживающие результаты получены при изучении метаболизма прогестерона. Показано, что вмешательство в метаболизм этого гормона неизбежно сопровождается прерыванием беременности. Так, оперативная лютеоэктомия вызывает нарушение менструального цикла, а при наличии беременности — ее прерывание. В настоящее время интенсивно изучается новый перспективный препарат для клиники — RU-486, который является специфическим антагонистом прогестерона: связывая с высокой степенью сродства рецепторы прогестерона, он при этом не проявляет биологических свойств указанного гормона. Препарат обычно хорошо переносится, осложнений, как правило, не возникает. В работе Maria и соавт. (1988) проведена оценка клинической эффективности однократного приема RU-486 для прерывания беременности на ранних сроках. Срок беременности не превышал 6 нед, считая с первого

дня последней менструации, т. е. период аменореи у них не превышал 42 дней. Беременность подтверждалась также и объективными методами исследования (ультразвук, уровень ХГЧ и др.). Препарат назначали внутрь в виде однократного приема 600 мг (3 таблетки по 200 мг каждая) в 7—8 ч вечера. Повторный осмотр проводили на 8-й день после приема препарата. К положительным результатам были отнесены все случаи прерывания беременности на 3—8-й день беременности. При отсутствии эффекта беременность прерывали методом вакуум-аспирации плодного яйца.

Полный выкидыш в ответ на прием 600 мг препарата наблюдался у 131 женщины (87,3% обследованных женщин). У 14 женщин, несмотря на прием препарата, беременность продолжала развиваться. Как правило, прерывание беременности при приеме препарата носило характер обильных менструаций. По данным разных авторов, применение RU-486 в дозах от 200 мг до 1000 мг вызывает прерывание беременности у 61—82% женщин.

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

Показано различие во взаимодействии RU-486 и кетоканазола со вторичными местами связывания глюкокортикоидных рецепторов (Svec, 1988). В работе Ulmann и соавт. (1987) представлены данные по влиянию препарата RU-486, обладающего антипрогестинными и антиглюкокортикоидными свойствами на течение беременности, пролиферацию эндометрия, на железы матки у различных лабораторных животных. Препарат в настоящее время находится на стадии клинического испытания. Показано, что препарат в дозе 600 мг, однократно прерывает беременность в 85% случаев, если применяется до 41 дня беременности. Клиническая переносимость препарата хорошая, однако в ряде случаев возможно развитие метроррагии, поэтому при его использовании требуется клиническое наблюдение. Антиглюкокортикоидные свойства препарата еще не нашли клинического применения. Авторы полагают, что совместное введение RU-486 с синтетическими аналогами простагландинов (ПГ) может усилить антифер-

тильное действие препарата. Johannisson и соавт. (1989) изучили сосудистые изменения в эндометрии женщин после введения RU-486. 11 здоровым женщинам вводили 50 мг RU-486 в день с 7 до 10 дня (предовуляторная группа) или постовуляторно — на 20—23 день (6 женщин) — биопсия эндометрия осуществлялась на 4-й день лечения RU-486 в превуляторную и на 2-й день постовуляторную фазу и 14 день — в контроле.

До овуляции препарат не изменял сосудистую структуру, а после овуляции — некроз в капиллярах эндотелиальных клеток и без регрессивных изменений стромы, т. е. он действует прямо на капиллярные сосуды эндометрия. В работе Grimes и соавт. (1988) изучались также возможности раннего аборта после применения однократной дозы антипрогестина RU-486. По мнению авторов — RU-486 — синтетический 19-норстероид с мощной антипрогестеронной активностью, пероральный прием которого приводит на ранних сроках беременности к аборту. Механизм abortивного препарата неясен. Известно, что он может быть связан с действием его на эндометрий и миометрий. Авторами изучена эффективность применения однократной дозы RU-486 (600 мг) у 50 здоровых женщин в возрасте 18 лет и старше, имевших беременность ранних сроков (49 дней после последней менструации). Препарат в дозе 600 мг (12 таблеток) использовали утром. Маточное кровотечение было наиболее серьезным побочным действием препарата. Эффективность препарата имела обратную зависимость от первоначальной концентрации в-субъединицы ХГ. Она составила 100% при концентрации менее 5000 мМЕ и 81% при концентрации выше 20000 мМЕ. Таким образом, прием внутрь препарата в ранние сроки беременности — эффективный, простой и безопасный метод ее прерывания, т. к. в США в среднем производится около 1,6 миллиона абортов — 1 из 4-х беременностей заканчивается абортom, при этом большинство хирургическим методом. Экспериментальные исследования японских ученых (Kawano et al., 1988; Sasaki et al., 1989) на крысах показали, что доза RU-486 30 мг/кг, введенная беременным крысам на 2-й или 4-й день беременности приводил к существенному изменению уровня прогестерона в сыворотке крови и эстрадиола, а лютеиновая активность 3 в-гидроксистероид дегидрогеназы и 20 а-гидрокси-сероид дегидрогеназы были существенно угнетены. Эти изменения происходили одновременно со снижением в сыворотке крови прогестерона, в результате чего существенно снижалось соотношение прогестерон/эстрадиол имплантация плодного яйца была полностью ингибирована. Эти наблюдения показывают, что препарат оказывает лютеолитический эффект и антиимплантационный эффект с лютеолизом желтого тела беременности. Еще Healy и соавт. (1983) и Gravanis и соавт. (1985) показали, что RU-486 связывает прогестероновые рецепторы в эндометрии и действует как антипрогестерон; предотвращает имплантацию у крыс. При этом, по данным Philibert и соавт. (1985) имплан-

тация была невозможна, когда вводилась доза 30 или 100 мг/кг между 2 и 6 днем после наступления беременности. Dimattina и соавт. (1986) показали, что RU-486 существенно угнетает и снижает активность 3-в-гидроксистероид дегидрогеназы с одновременным снижением секреции прогестерона гранулозными клетками культуры. Сверх того, 20-а-гидроксистероид дегидрогеназа, как известно, регулирует секрецию прогестерона в желтом теле (Kuhn, Briley, 1970) и отчетливое повышение ее активности отмечается при регрессии желтого тела беременных крыс при введении препаратов, приводящих к прерыванию беременности (Okazaki et al., 1976). Birgeron, Odlind (1988) у 153 беременных раннего срока (менее 49 дней беременности) использовали три методики введения RU-486: 1) по 10 мг×2 раза в день в течение 7 дней; 2) 25 мг×2 раза в день в течение 7 дней; 3) 50 мг×2 раза в день в течение 7 дней. Не выявлено существенной разницы в эффективности препарата при различных методах его введения. Применение первого способа введения вызвало у 73% полный аборт, второй — в 66% и третий способ — 64% эффективность полного аборта. Однако начало аборта и кровотечения проявлялось существенно позднее после введения препарата первым способом, чем по сравнению с другими методами. У беременных, у которых наступил полный аборт, отмечено существенно ниже уровни ХГЧ до применения препарата. По мнению Lenton и соавт. (1988) успешное применение RU-486 в прерывании беременности ранних сроков больше связано со способностью вызывать изменения эндометрия, чем со способностью вызывать менструацию. Baulieu (1988) применил RU-486 изолированно или в комбинации с ПГ у большого количества беременных женщин (2000 женщин). Изолированное применение при беременности 7—8 нед оказалось эффективным в 70%, в 6 нед беременности — в 88%, в 5 нед. — в 93% случаев. При комбинации с ПГ (при беременности 5—7 нед.) прерывание беременности достигнуто у 98% женщин. Автор полагает, что кроме использования для вызывания аборта RU-486 можно применять для прерывания беременности при смерти плода, для расширения шейки матки и уменьшения плотности последней перед внутриматочными вмешательствами, а также в качестве противозачаточного препарата. В последнем случае препарат назначают перед или в день предполагаемого наступления менструации. Gao Ji и соавт. (1988) также применили RU-486 в комбинации с ПГ-15-метил ПГФ_{2a}.

У беременных (аменорея до 49 дней) вводили однократно внутрь 600 мг RU-486 и спустя 36—60 ч вводили 1 мг в виде свечи ПГ-15-метил-ПГФ_{2a}. Из 160 беременных раннего срока у 136 наступил полный аборт (86,6%). Имеются единичные сообщения о подавлении развития беременности до и после имплантации плодного яйца у крыс с помощью моноклональных антител к прогестерону (Phillips et al., 1988). Интраперитонеально вводили моноклональные антитела к прогестерону в дозах 0,53 и

1,1 мкмоль/кг в день. При их введении удавалось полностью предупредить имплантацию плодного яйца. Число желтых тел и концентрация прогестерона в сыворотке крови были при этом нормальными, их введение вплоть до 11-го дня также предупреждало развитие беременности.

В единичных работах изучено трансплацентарное происхождение антагониста прогестерона (RU-486) у обезьян (Wolf et al., 1988). Препарат резко увеличивает сократительную активность матки и поэтому может применяться как препарат при родовозбуждении. Исследование проведено на обезьянах при беременности 100—130 дней и при беременности 130—160 дней. Животным при лапаротомии разрезали стенку матки и в сосуды плодовой части плаценты вводили канюлю, после этого вводили 25 мг RU-486 в большую подкожную вену бедра матери. Пробы крови для определения уровня препарата брали из вены матери и вен плодовой части плаценты через 5—15—30—60—90 и 120 мин. В обеих группах концентрация RU-486 в плазме крови матери была одинаковой. По мере увеличения времени после введения уровень препарата быстро снижался. Концентрацию препарата в крови плодовой части плаценты удалось точно определить в 13 случаях. Через 5 мин после введения содержание препарата в 1-й группе (100—130 дней беременности) у матерей было равно 7034 ± 4352 , в плодовой части плаценты — 1644 ± 807 нг/мл, во 2-й группе (130—160 дней беременности) — 10576 ± 5455 и 982 ± 499 нг/мл, после чего оно снижалось параллельно как у матери, так и в крови плодовой части плаценты. Поэтому эти же авторы, но в другой работе (Wolf et al., 1989) приводят интересные соображения о применении антагониста прогестерона (RU-486) для расширения шейки матки, родовозбуждения и родоразрешения у обезьян; эффективность в комбинации с окситоцином. С этой целью беременные обезьяны получали только RU-486 и через 12 ч применение окситоцина или не получали никаких препаратов (контрольная группа). RU-486 животные получали однократно внутрь в дозе 25 мг на 160-й день беременности. Окситоцин назначали внутривенно в дозе 20 МЕ. RU-486 усиливал расширение шейки за счет одновременного укорочения и размягчения ее, однако он не вызывал схваток, достаточных для успешных родов. Введение одного окситоцина не было эффективным для родовозбуждения. Однако родоразрешение через естественные родовые пути было достигнуто в течение 4 ч (через 16 ч после первоначального введения RU-486), в 19 из 14 случаев — при введении окситоцина после RU-486. В 12 из 14 случаев родоразрешение через естественные родовые пути было достигнуто в течение 36 ч после введения окситоцина (через 48 ч после первоначального введения RU-486).

3.5. Влияние эндогенных и экзогенных гестагенов на плод и новорожденного ребенка

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

Возможный риск воздействия стероидных половых гормонов для плода трудно исследовать, а опубликованные исследования трудно оценивать. Некоторые считают, что вопрос о безопасности прогестерона следует отличать от вопроса о безопасности других прогестинов, так как ооцит и эмбрион даже в физиологических условиях подвергаются при беременности воздействию высоких концентраций эндогенного прогестерона. Существует «интуитивная уверенность в том, что прогестерон должен быть безопасным» (Chez, 1978). В то же время Chez (1978) задает вопрос: «Не отличается ли физиологически и биохимически влияние на организм экзогенного прогестерона от влияния эндогенно продуцируемого прогестерона?».

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

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

В литературе в основном имеются публикации, посвященные гормональной поддерживающей терапии, в которых частоту применения поддерживающей гормональной терапии в течение беременности сравнивали у матерей, родивших детей с нарушениями развития, и у тех, дети которых были здоровы. Во многих из этих исследований подбор контрольной группы осуществлялся без достаточной строгости. В некоторых исследованиях при анализе материалов недостаточное внимание уделялось привходящим факторам. Ни в одном из них не было сделано попытки идентифицировать основное состояние, которое обусловило выбор гормональной терапии, или его возможный независимый эффект на исход беременности (Nelson, Forfar, 1971; Levy et al., 1973;

Janerich et al., 1974, 1977; Yasuda, Miller, 1975; Rothman et al., 1979).

В исследованиях Harlap и соавт. (1975), Kullander, Kallen, (1976), Goujard, Rumeau-Rougrette (1977), Heinonen и соавт. (1977 а, 1977 б) сравнивалась частота случаев рождения детей с аномалиями среди женщин, которые подвергались воздействию половых гормонов с целью сохранения беременности, с аналогичным показателем среди матерей, не подвергавшихся гормональной терапии во время беременности. Небольшое увеличение риска врожденных нарушений развития среди подвергавшихся воздействию групп наблюдалось в 3 из 5 исследований.

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

Нами (Абрамченко В. В., 1973) проводилось консервативное лечение истмиоцервикальной недостаточности гормоном желтого тела в дозах, значительно превышающих обычные. Основанием к этому послужили исследования, показавшие, что ежедневная потребность организма беременной в прогестероне составляет 50 мг (Ueda et al., 1959), а по новейшим данным скорость образования прогестерона при беременности составляет 250—300 мг/сут у женщин (Хип Р., Флинт А., 1987), если же учесть, что введенный извне прогестерон быстро исчезает из организма (Kiessling, Elmavist, 1958), эта доза должна быть еще увеличена. Таким препаратом, успешно примененным при лечении привычных выкидышей на почве функциональной истмиоцервикальной недостаточности, оказался 17-оксипрогестеронкапронат, содержащий в 1 мл 125 мг вещества (Schegman, 1966). Дозы гормона желтого тела в разных его препаратах, назначаемые на курс лечения истмиоцервикальной недостаточности, колеблются от 2000 до 12000 мг и выше при дозировке препарата на одну инъекцию от 125 мг до 250 мг каждые 5—10 дней. Лечение продолжается до 8-месячного срока беременности с разными промежутками между повторными введениями препарата. Эффективность лечения колеблется от 80 до 93%. Данные литературы показывают, что до последнего времени еще не определились твердые установки по целому ряду вопросов, связанных с консервативным лечением истмио-

цервикальной недостаточности большими дозами гормона желтого тела. Это касается отбора контингентов беременных для лечения, оптимальных доз препарата, длительности его применения, наиболее благоприятных сроков до начала лечения и др.

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

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

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

незадолго до родов возможно происходит местное выведение прогестерона, не определяемого в плазме периферической крови.

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

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

Важно подчеркнуть один из существенных признаков эффективности лечения 17-оксинпрогестеронкапронатом: после 3—4 инъекций препарата отмечается в той или иной степени выраженное сужение внутреннего зева, бывшего до того свободно проходимым для исследуемого пальца. Наряду с этим отмечено повышение тургора тканей шейки матки. Лечение в условиях стационара проводили в течение 3—4 недель, а в дальнейшем амбулаторно с назначением препарата каждую 1—2 недели до 33—35 недель беременности. Общая доза введенного 17-оксипрогестеронкапроната колебалась у разных беременных от 2000 до 4000 мг вещества.

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

Установить связь неблагоприятного исхода лечения со сроком беременности при начале лечения не удалось. У 18 женщин наступили роды, в том числе у 16 — в срок живыми доношенными детьми; у 2 произошли преждевременные роды при сроке бере-

менности 35 и 36 недель также живыми жизнеспособными детьми. В дальнейшем развитие детей протекало без особенностей. Из 7 детей женского пола ни в одном случае явлений маскулинизации не было отмечено. Таким образом, препарат является эффективным при терапии привычного недонашивания на почве истмиоцервикальной недостаточности и не оказывает неблагоприятного влияния на плод и новорожденного ребенка. А. И. Гладкова (1984) в обзоре, посвященном влиянию половых стероидов на плод в перинатальном периоде, показала, на основании данных литературы, что снижение уровня прогестерона в крови матери является причиной эмбриональной смертности (Schnurrgbusch, Elze, 1981; Sreenan, 1981), хотя другие исследователи (Webel et al., 1975) не установили зависимости между эндогенным уровнем прогестерона и выживаемостью эмбрионов. Приведенные данные, по мнению А. И. Гладковой, как будто обосновывают применение прогестерона при беременности. Однако не все авторы отмечали повышение выживаемости после введения гестагенов.

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

Дискутабельным остается вопрос о применении прогестерона в ранние сроки беременности, о чем мы указали выше, т. к. в 70-е годы ряд исследователей отметили увеличение частоты

врожденных пороков развития при использовании прогестерона в ранние сроки беременности. Однако исследования последних 10 лет опровергли концепцию тератогенного влияния прогестерона (Sousel, 1987). В эксперименте показано, что ципротерон-ацетат при его морфофункциональном изучении оказывает влияние на плоды крыс и на последующее состояние оси гипоталамус — гипофиз — половые железы, в частности, вызывал снижение массы мозга, в гипофизе вызывал увеличение количества лактотрофных клеток, количества гранул, содержащих пролактин (Rossi et al., 1985), показана также в эксперименте связь между содержанием прогестерона в матке и развитием плода у свиней (Kerhart et al., 1982), а также показано разнонаправленное биологическое действие антиэстрогенов *in vitro* и *in vivo* на образование рецепторов к прогестерону в матке крыс и мышей (Carolyn et al., 1985).

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

Клинико-экспериментальные исследования показали, что концентрация прогестерона в пупочной вене были постоянно выше, чем в пупочной артерии. Farquharson, Kloppner (1984) показали, что прогестерон, секретлируемый плацентой, идет к матери и плоду. При этом, около 30% прогестерона секретруется плацентой и возвращается плоду (Dawood, Helmkamp, 1977; Mickan, Zander, 1979). Maunard и соавт. (1980) показали, что наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене наблюдаются во II периоде родов, особенно при его длительном течении, что влияет на соотношение стресс в родах и ответ плода. Дальнейшие исследования показали, что наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене плода, когда клинически у плода был стресс (Shaxted et al., 1982). В другой работе Maunard и соавт. (1982) было показано, что стресс-вызванное повреждение (повышение) в пупочной вене плода прогестерона в большой группе новорожденных, родоразрешенных через естественные родовые пути, наивысшие уровни были обнаружены при тазовых предлежаниях и родоразрешении акушерскими щипцами при дистрессе плода. Хотя прогестерон довольно свободно переходит через плаценту, однако концентрации стероида у плода и у матери не связаны. Плацента активно

секретирует и независимо прогестерон в два компартмента — матери и плоду. Junkerthann и соавт. (1979) показали циркадный ритм прогестерона в сыворотке крови беременных во втором триместре беременности. Самая низкая концентрация прогестерона отмечена в 8 ч утра, а пик — в полночь. Не обнаружено различия в уровнях прогестерона между 17—25 нед. и 32—38 нед. беременности. В плацентах овец Shemesh и соавт. (1983) обнаружили факторы, ответственные за снижение секреции прогестерона, в частности схожий белок с ХГЧ.

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

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

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

В 1980 Maupard и соавторы показали, что имеется закрытая корреляция между уровнем прогестерона в пупочной вене и вена-артерия, кроме того, авторами также показано, что имеется связь между уровнем прогестерона в вене пуповины и способом родоразрешения. Беременные, родоразрешенные в плановом порядке без родовой деятельности (элективное кесарево сечение) имели наиболее низкие уровни прогестерона в пупочной вене. Shaxted и соавт. (1982) на большом клиническом материале показали, что при элективном кесаревом сечении, уровни прогестерона в пупочной вене зависят от состояния плода по данным клинических исследований. Там, где кесарево сечение было произведено в интересах плода, уровни прогестерона в пупочной вене были высокими, а при родоразрешении в интересах матери, уровни его были низкими. Авторы не обнаружили влияния родов или анестетиков. Maupard и соавт. (1982) обнаружили схожие параллели с условиями плода при родоразрешении акушерскими щипцами. В тех наблюдениях, где показанием для акушерских щипцов служил дистресс (страдание) плода, уровни прогестерона в пупочной вене были наивысшими. Схожие результаты в отношении высокого уровня прогестерона у плода обнаружены в группе «стресса» при вагинальном родоразрешении.

Shaxted, Maupard (1983) изучили более, чем у 300 плодов уровни прогестерона в пупочных сосудах (в плазме крови) при доношенной беременности. Как известно, плацента и пуповина не содержат иннервации (Arey, 1966). Однако известно, что адренергические агонисты стимулируют синтез *in vitro* в препаратах желтого тела (Condon, Black, 1976; Jordan et al., 1978), а также в препаратах плаценты *in vitro* (Caritis, Zeleznic, 1980). Это может быть бета-эффект, так как это проявляется при блокаде пропранололом и не проявляется при блокаде феноксимбензамином. Кроме того, плацента образует ХГЧ, субстанция, которая известна как влияющая на синтез *in vitro* прогестерона (Le Maire et al., 1968; Macome et al., 1972; Vilee, Gabbe, 1972). Не исключено также, что и метаболиты прогестерона способны влиять на энзимные системы, отвечающие за синтез прогестерона (Weiner, Allen, 1967). Не исключено, что низкие уровни прогестерона при элективном кесаревом сечении связаны с отсутствием родовой деятельности (Maupard et al., 1980), а высокие уровни обнаружены за счет гемоконцентрации во время маточных сокращений. Однако, не обнаружено корреляции между уровнем прогестерона в пупочной вене и гематокритом и не было различия в уровнях гематокрита в пупочной вене и пупочной артерии. При оперативном родоразрешении (акушерские щипцы), тазовом предлежании плода по сравнению с элективным кесаревым сечением были наивысшие уровни прогестерона в пупочной вене плода. Интересно, что при тазовом предлежании уровни прогестерона в пупочной вене были наивысшими по сравнению с родами в головном предлежании, что указывает на то обстоятель-

ство, что роды сами по себе не являются главным фактором в повышении прогестерона у плода. Кроме того, вагинальные роды в тазовом предлежании плода обнаруживают также в пупочных сосудах высокие уровни катехоламинов (Falconer, Lake, 1982).

Другие факторы, которые создают угрозу плоду (чрезмерно длительные роды, низкая оценка детей по шкале Апгар, низкий PO_2 в пупочной артерии и низкий рН в пупочной артерии) также связаны с повышением уровня прогестерона, что находится в противоречии с данными Dawood, Helmkamp (1977), которые не обнаружили связи между уровнем прогестерона в пупочной вене и оценкой детей по шкале Апгар, хотя ни один из этих детей не имел признаков дистресса плода и только 9 из 99 детей имели оценку по шкале Апгар меньше 7. Состояние матери или плода до родов мало влияет на уровень прогестерона при рождении у ребенка. Например, сахарный диабет, гипертензия при беременности, а также спонтанные роды или индуцированные мало влияют на уровень прогестерона в пупочной вене ребенка. Не выявлено связи между уровнем прогестерона у плода и полом ребенка, что согласуется также и с данными Dawood, Helmkamp (1977), Tulchinsky, Okada, (1975) и лишь находится в противоречии с данными Hagemanas, Kittinger (1973). Однако, из исследований Shaxted, Maynard (1983) не ясно за счет чего происходит повышение прогестерона у плода — за счет стресса у плода или это повышение следует рассматривать как протективный механизм или как требующее появления таких предшественников как кортизол и кортизон. Кроме того, трудно определить за счет чего происходит повышение — за счет повышения секреции прогестерона или повышения синтеза прогестерона плацентой или снижением метаболизма или поглощение стероида плодом, или изменением в соотношении секреции его плацентой к плоду и матери.

Существенно отметить, что в экспериментальной работе Bergard, Ruttner (1985) было изучено влияния применения прогестерона перед родоразрешением на начало родов у крыс. При введении прогестерона за 11,7 ч до начала родов, родоразрешение происходило в срок, наблюдаемый как и в контрольной группе. В плазме крови маточной вены и ткани матки контрольных групп крыс при спонтанном родоразрешении происходило снижение уровня прогестерона и повышение содержания ПГФ. Подобные изменения перед родоразрешением отмечались и в условиях пролонгирования беременности, когда период времени между началом введения прогестерона и родами составил 94 ± 4 ч. В этой связи обращает внимание, что концентрации прогестерона нельзя рассматривать в качестве эквивалента его действия при родоразрешении. Роль прогестерона в начале родов не выяснена и до настоящего времени. Schwarz и соавт. (1977) показали, что у ряда животных уровни прогестерона перед родами снижаются

(крысы, овцы, коровы), а у женщин этого не отмечается. У женщин выраженный пик прогестерона наблюдается в 33—34 нед. беременности и остается в начальной константе еще и после родов. При изучении синтеза прогестерона в амнионе и хорионе, авторы выявили снижение энзиматической активности в последние дни беременности. При этом прогестерон-связывающая способность амниохориона была определена в различные сроки беременности: до 20 нед. беременности она незначительна или не проявляется вовсе; с 20 до 37 нед. беременности она умеренная. Однако в течение последних 2—3 недель беременности имеется выраженное повышение прогестерон-связывающей активности, которая локализуется в амнионе.

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

Имеются единичные сообщения о переходе через плаценту антагониста прогестерона — RU-486. Так, Wolf и соавт. (1988) вводили 25 мг препарата внутривенно матери — показано, что препарат достигает равного градиента между матерью и фетоплацентарным комплексом в течение 5 мин, показывая простой пассаж путем простой диффузии. Препарат вызывает созревание шейки матки, что имеет значение для индукции родов. Период полужизни препарата равен около 1 ч, а период полувыведения равен 15 ч. В плазме крови матери препарат и его метаболиты в первые 5 мин составили 1,14 мг/мл, через 6 ч — 43 нг/мл, через 72 ч — 4 нг/мл (Collins et al., 1986). Относительное равновесие устанавливается у матери и плода через 2 ч.

В некоторых современных клинических работах показана взаимосвязь между уровнем прогестерона в циклах с недостаточностью лютеиновой фазы и результаты лечения прогестероном женщин с повторным спонтанным абортом (Daya et al., 1988). Авторы установили, что среднее содержание гормона при нарушенном цикле было значительно ниже ($20,54 \pm 2$ нмоль/л), чем при нормальном ($30,78 \pm 1,32$ нмоль/л). Указанная патология наблюдалась у 40% женщин с повторным спонтанным абортом. В результате лечения прогестероном (влагалищные свечи по 25 мг 2 раза в день) 81% беременностей закончились благополучно, 19% закончились спонтанным абортом. Hauth и соавт. (1983) изучили влияние 17-оксипрогестеронкапроната на исход беременности у женщин-военнослужащих в США, которые не имеют до-

родового отпуска (внутримышечно вводили по 1000 мг оксипрогестерон-капроната еженедельно, начиная с 16—20 нед. беременности). Частота рождения детей с низким весом и смертность новорожденных была одинаковой по сравнению с контрольной группой. Данные авторов не подтверждают других данных о том, что прогестерон способен предупреждать преждевременные роды. Ат. Кацулов и соавт. (1980) изучили секрецию прогестерона (прегнандиола) при перенашивании беременности в моче беременных и сыворотке крови. Авторы показали, что в случаях перенашивания беременности концентрация прогестерона в сыворотке крови была выше, чем при физиологически протекающей беременности. Díaz и соавт. (1985) изучили регуляцию плодovitости кормящих женщин, в частности, изучили влияние имплантации норпланта с левоноргестрелом на лактацию и развитие ребенка, в течение первого года жизни. Подкожную имплантацию капсул с препаратом осуществляли на 55 дн. после родов у 100 женщин, а контроль — 100 женщин с ВМС. Сроки прекращения вскармливания грудью и повышение веса детей в обеих группах было одинаковым, однако ежедневная прибавка в весе девочек в основной группе на 4-м месяце жизни была ниже, чем в контрольной группе. Возникновения беременностей не наблюдали. Тяжелые побочные реакции отсутствовали. Концентрация препарата в молоке в первые 40 дн. после имплантации капсул характеризовалась выраженной индивидуальной вариабельностью и составляла 23—311 нг/мл. Указывается, что в этот период дозы препарата, получаемая ребенком, вероятно, составляла 15—18 нг/кг в дн. Зависимость между концентрацией препарата в плазме крови и молоке отсутствовала. Авторы считают, что применение норпланта с левоноргестрелом следует лишь у женщин, нуждающихся в высокоэффективном методе предупреждения беременности, у которых применение негормональных методов противопоказано.

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

тов проведенных эпидемиологических исследований, ни критическим анализом мировой литературы, проведенным другими авторами (Johnson et al., 1979; Nocke, 1978; Schardein, 1980; Plotz et al., 1981).

Глава IV. ВЛИЯНИЕ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА РАЗВИТИЕ ПЛОДА И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Открытие ключевой роли клеточных рецепторов гормонов в эндокринной регуляции физиологических функций и обмена веществ является важным достижением эндокринологии. На этой основе возникли принципиально новые концепции о механизме действия гормонов, новые представления о патогенезе эндокринных болезней и подходах к их лечению (Резников А. Г., Варга С. В., 1988). В то же время Дж. Глин (1960) полагает, что гормональная терапия заменяет одно патологическое состояние другим, нередко даже более тяжелым. По мнению Cohen (1981) женские половые гормоны относят к третьей группе препаратов, представляющих определенную опасность при беременности (первые 2 группы — высокая степень опасности и достаточно выраженная опасность).

Как известно, женские половые гормоны уже почти 40 лет применяют в акушерской практике для лечения угрожающего выкидыша, привычного невынашивания, преждевременных родов. Они находят применение также в качестве средств, вызывающих аборт, при проведении проб на беременность и наиболее широко в качестве контрацептивов. Существенно отметить, что из более чем 30 видов гормонов, они часто используются без надежных научных обоснований своей эффективности. Широко распространенное использование этих препаратов в период, охватывающий беременность, во время нее или сразу же после ее окончания, создает проблему, связанную с их влиянием на развитие плода и здоровье ребенка. Всемирная Организация здравоохранения (ВОЗ, 1984) считает, что о соотношении между вредом и пользой и о проблеме неблагоприятных эффектов среди населения можно судить с большей уверенностью, проанализировав: 1) частоту применения половых гормонов, 2) поводы для их применения, и 3) эффективность применения.

Возникновение гормональной контрацепции сделали женские половые гормоны единственным за всю историю медицины лекарственным средством, применяющимся столь широко. Подсчитано, что в настоящее время гормональными контрацептивами пользуются от 50 до 65 млн. женщин и что 1,5—2 млн. из них применяют длительно действующие инъеклируемые гормональные контрацептивы.

Применение гормональных контрацептивов чревато потенциальным риском для потомства пользующихся ими женщин: плод может оказаться объектом воздействия экзогенных половых гор-

монов, если зачатие произошло вскоре после прекращения приема контрацептива, если гормоны применялись на ранних стадиях беременности или если зачатие произошло вследствие неэффективности средства. Поскольку гормональные контрацептивы применяются с интервалами для родов, доля женщин, у которых наступает беременность не позднее чем через 2 мес после прекращения приема препаратов может колебаться от 15 до 35%. Кроме того, даже если случаи неэффективности пероральных контрацептивов не превышают 0,3% в год, то их воздействию может подвергаться до 160.000 плодов в год. (ВОЗ, 1984).

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

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

Многие специалисты в области медицины понимают, что воздействие женских половых гормонов на плод и новорожденного может явиться серьезнейшей проблемой здравоохранения. Врожденные пороки — это наиболее очевидное проявление нарушений развития, но было бы неправильно ограничивать исследования влияния гормонов на здоровье плода только врожденными дефектами. Не менее, если не более, важны и другие показатели здоровья потомства. К ним относятся такие показатели патологий, как поздняя фетальная, неонатальная и детская смертность, а также частота самопроизвольных выкидышей и хромосомных нарушений у абортированных зародышей. Важно учитывать и другие параметры: массу новорожденных, соотношение полов в потомстве, частоту рождения монозиготных и двузиготных близнецов, показатель бесплодия и поведенческие аномалии у потомства. Изменения этих характеристик могут служить косвенными показателями положительных или отрицательных эффектов применения стероидных контрацептивов. Необходимо учитывать также и широкие различия в метаболизме половых гормонов, их

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

Воздействие половых гормонов (когда речь идет о здоровье плода или ребенка) можно разделить на три большие категории: 1) воздействие, происходящее до зачатия; 2) воздействие во время беременности и 3) воздействие на ребенка через грудное молоко (эти данные представлены в таблице № 1).

Таблица 1

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

До зачатия.

Лечение бесплодия

Применение гормональных контрацептивов с их отменой для наступления беременности.

После зачатия.

Неумышленное начало или продолжение гормональной контрацепции во время беременности.

Посткоитальная гормональная контрацепция

Проведение гормональных проб на беременность

Лечение угрожающего или привычного выкидыша, лечение преждевременных родов.

После родов.

Применение гормональных контрацептивов во время грудного вскармливания ребенка.

Гормональная терапия с целью подавления лактации во время грудного вскармливания ребенка.

При изучении влияния половых гормонов на плод и здоровье ребенка необходимо учитывать следующие факторы:

1. Хромосомные аномалии у потомства.
2. Врожденные нарушения развития.
3. Самопроизвольный аборт.
4. Перинатальная смертность.
5. Многоплодие.
6. Соотношение полов.
7. Масса тела при рождении и продолжительность беременности.
8. Эктопическая беременность.
9. Длительные катамнестические наблюдения.

Прочие исследования (частота дистресс-синдрома, желтуха новорожденных и др.).

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

Матери, пользующиеся гормональными контрацептивами во время лактации, подвергают своих детей воздействию гормонов, которые передаются с молоком. Теоретически эти небольшие количества гормонов могут иметь потенциальное значение, во-первых, потому, что к моменту родов еще не завершается развитие головного мозга, который в данный период особенно чувствителен к гормонам (Marton et al., 1979); во-вторых, вследствие незрелости гематоэнцефалического барьера; в-третьих, в связи

с меньшей емкостью и степенью сродства белка, связывающего половые стероидные гормоны, в неонатальном периоде по сравнению с более поздними этапами жизни (Marton et al., 1975, 1979) и, наконец, в-четвертых, потому, что незрелая печень медленнее элиминирует стероидные гормоны, в связи с чем в крови может сохраниться более высокий их уровень, что могло бы приводить к более длительному их воздействию, чем в последующие этапы жизни.

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

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

4.1. Кинетика гормонального обмена

Увеличение синтеза некоторых гормонов при беременности изучают путем измерения концентрации гормонов в крови или определения их суточной экскреции, а в ряде случаев проводят определение кинетики меченого гормона. Появление новых, высокочувствительных радиоиммунологических методов определения гормонов позволяет контролировать ежедневные концентрации их в крови на всем протяжении беременности. Поскольку эстрогены и прогестерон обладают большой гидрофобностью, они находятся в крови в комплексе с белками плазмы типа альбумина, обладающими по отношению к стероидам очень большой емкостью связывания и низким сродством. Лишь небольшая часть эстрогенов и прогестерона, содержащихся в крови, находится в свободной, т. е. не связанной с белками форме. При беременности присутствии в плазме крови белков, обладающих высоким сродством к стероидным гормонам (см. таблицу № 2) влияет на скорость обмена этих стероидов и на их концентрацию в крови, а также на доступность их для органов-мишеней.

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

Белки плазмы	Молекулярный вес	Связанный стероид	Примечание
Альбумин (человек)	69000	Андрогены, кортикостероиды, прогестины	—
Кислый α-гликопротеин (человек)	41000	Прогестерон, тестостерон	—
Транскортин, кортикостероид-связывающий глобулин (человек, обезьяна, морская свинка и многие другие виды)	52000	Кортизол, кортикостерон, прогестерон	У некоторых видов при беременности концентрация сильно повышается; У женщин концентрация повышается также при использовании пероральных противозачаточных средств
Глобулин, связывающий половые гормоны (человек)	52000	Эстрадиол, тестостерон	Концентрация заметно повышается во 2-м и 3-м триместрах беременности
Глобулин, связывающий прогестерон (морская свинка)	88000	Прогестерон	При беременности концентрация повышается

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

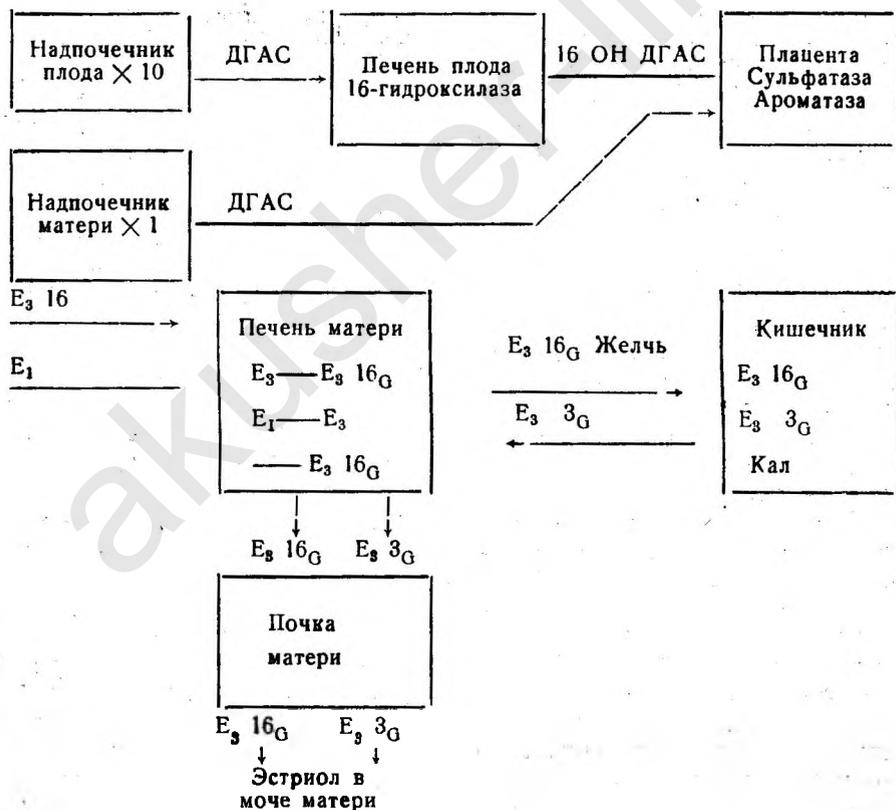
4.1.1. Эстрогены.

У большинства видов животных концентрация эстрогенов в крови и моче в процессе беременности повышается. У человека это связано отчасти с сильным повышением секреции эстриола, поступающего главным образом из фетоплацентарной системы. Общее количество эстриола, выделяемого с мочой, может составлять до 50 мг/сут, что почти в 10 раз выше экскреции эстрона и 17-в-эстрадиола. Согласно Р. Хипу и А. Флинту (1987) о факторах, регулирующих эндокринную функцию плаценты известно очень мало. У человека образование в плаценте таких эстрогенов, как эстрадиол и эстриол, зависит от доступности субстратов для

ароматизации; сульфат дегидроэпиандростерона, являющийся субстратом для синтеза эстрадиола, поставляется надпочечниками матери и плода; в печени плода часть сульфата дегидроэпиандростерона подвергается гидроксилированию в положении 16, а затем превращается в плаценте в эстриол.

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

Упрощенная схема основных путей биосинтеза эстрогенов во время беременности и выделения эстриола с мочой (Дж. Б. Браун, 1986)



Как видно из схемы, биосинтез эстрогенов во время беременности приводит к тому, что эстриол переходит в кровь матери и в печени быстро превращается в эстриол-16-глюкуронид, который выделяется с мочой. Темпы его клиренса равны скорости почечного кровотока.

4.1.2. Трансплацентарный переход эстрогенов.

В настоящее время в связи с синтезом и внедрением новых гормонов получил более широкое применение метод с мечеными изотопами. Friend (1977) при внутривенном введении ^3H -эстрадиола крысам на 20-й день беременности (при средней длительности беременности у крыс $22 \pm 3,1$ дня), установили, что радиоактивность у плодов через 15 мин в 5 раз выше, чем у матерей и в течение 5 дней после рождения превышала таковую в контроле. Мы не будем останавливаться на экспериментальных и клинических данных по применению диэтилстильбестрола, который наиболее широкое применение получил в 40-х и 50-х годах. У некоторых детей женского и мужского пола, матери которых во время беременности получали диэтилстильбестрол, обнаружены аномалии половых органов; может быть нарушенной и их способность к размножению. У многих таких девочек возникает влагалищный аденоз, а у некоторых — аденокарцинома влагалища (Herbst et al., 1970; 1971; 1974; 1975; Staff., 1974; Taft et al., 1974; Sandberg et al., 1976, 1977; Goldrath., 1971 и др.). В более поздних экспериментальных и клинических работах также показано влияние воздействия диэтилстильбестрола в неонатальный период на функцию гипофиз — половых железы (Dalterio et al., 1985; Donald et al., 1985; Henderson., 1985). Gregory и соавт. (1980) изучали у 18 молодых нерожавших женщин с помощью ультразвука аномалии матки после воздействия диэтилстильбестрола. При этом средний объем матки составил в этой группе — $49,4 \text{ см}^3$, а в контрольной — 90 см^3 . Авторам удалось выявить некоторые виды аномалий матки при воздействии диэтилстильбестролом во внутриутробном периоде. У грызунов и приматов, имеющих разный механизм гормонального контроля беременности (яичники и плацента), природные и синтетические эстрогены накапливаются в организме плода.

Показано наличие значительного циркадного ритма. Вероятно это является подтверждением материнского воздействия на гипофизарнонадпочечниковую функцию плода. Установлено, что основные звенья эндокринной и половой систем начинают функционировать еще в антенатальном периоде онтогенеза. (Кобозева Н. В., 1983). Reck и соавт. (1979) также установили циркадный ритм для эстрадиола, уровни которого коррелируются с функцией надпочечников матери и уровнем кортизола. При этом свободный эстрадиол отчетливо выше ранним утром ($28,3 \pm 7,2 \text{ нг/мл}$), чем вечером и сразу после полуночи ($21,2 \pm 3,6 \text{ нг/мл}$). При этом в период повышения кортизола уровни эстрадиола демонстри-

руют феномен эпизодической секреции. Это показывает, что адrenaловая функция матери есть доминанта в регуляции дневного ритма свободного эстрадиола в поздние сроки беременности. В настоящее время имеется ряд работ в которых показаны особенности изменения динамики эстрогенов в ранние и поздние сроки беременности с использованием современных методов определения гормонов (Manita, Kambegawa, 1980; Hear et al., 1981; Brown et al., 1981; Anderson et al., 1981; Buster., 1983; Ravidra, Mead., 1984; Thompson et al., 1984).

Следует отметить, что тесты на нарушения фетоплацентарной системы применяют не так широко, как прежде. Их прогностическая ценность поставлена под вопрос. По мнению Дж. Ф. Зилва, П. Р. Пэннелл (1988) часто более информативными могут быть нехимические тесты. Начиная с ранних сроков беременности и почти до родов нарастает синтез плацентарных метаболитов, некоторые можно обнаружить в моче и плазме крови матери. Относительно легко оценить синтез эстриола и плацентарного лактогена человека (ПЛЧ). Обычно проводят не однократные, а повторные определения, поскольку при беременности нормальный диапазон колебаний этих и подобных им параметров очень широк и внезапные изменения концентраций более информативные чем единичный аномальный результат. Даже при нормальной беременности результаты определений, выполненных в разные дни, не совсем одинаковы.

Однонаправленные изменения, обнаруженные при двух или нескольких повторных анализах, указывают на вероятность клинического значения этих изменений. Полученные результаты всегда следует интерпретировать в сопоставлении с клиническими наблюдениями и данными, полученными другими методами (особенно при помощи ультразвука). В некоторых случаях результаты тестов одного типа четко указывают на отклонение от нормы по неясной причине. В тех редких случаях, когда возникают серьезные сомнения, следует провести серийные тесты на синтез как эстриола, так и ПЛЧ. В этой связи интерес представляет современная обзорная работа известного ученого Klorrer (1987) о биохимических методах (мониторинг плода). Приведен обзор литературы о применении биохимических методов для определения функции плаценты. Автор считает, что точность их не вполне достаточна как из-за индивидуальной вариабельности показателей, так и из-за изменений в зависимости от срока беременности. Как известно, для определения функции плаценты применяют определение содержания прогестерона (прегнандиол, прогестерон), эстрогенов (эстриол, эстрадиол, эстетрол), протеинов трофобласта (плацентарный лактоген, v_1 -гликопротеин), хориального гонадотропина, протеина плазмы, образующегося при беременности (тип А), плацентарного протеина — 5. В настоящее время наиболее информативным считается определение уровня плацентарного лактогена.

4.1.3. Оценка фетоплацентарного синтеза эстриола.

О синтезе эстриола можно судить по результатам измерений общей суточной экскреции эстрогенов с мочой. После приблизительно 28-й недели беременности преобладающая доля среди определяемых эстрогенов принадлежит эстриолу; примерно до 28-й недели беременности концентрация эстриола низка и не так легко поддается измерениям. Как указывают Дж. Ф. Зилва, П. Р. Пэннелл (1988) необходимость собирать суточную мочу задерживает получение результатов анализа за 1 день и, как всегда, может вносить неточность. Более того, амбулаторным пациентам приходится хранить и перевозить большие сосуды с мочой. Этим трудностей можно избежать, если в собранный рано утром порции мочи исследовать соотношение концентраций общих эстрогенов и креатинина. Предполагают, что синтез креатинина — величина постоянная, а его экскреция изменяется параллельно таковой эстрогенов. Уменьшение указанного соотношения должно следовательно, указывать на понижение синтеза эстриола. Практически этот метод прост и дает более надежные результаты, чем определение суточной экскреции эстрогенов.

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

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

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

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

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

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

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

1. Плацентарная недостаточность.

2. Неполный сбор мочи.

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

4. Антибиотики/ампициллин — снижает на 1/3 экскрецию эстриола.

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

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

Показания для определения эстриола в суточной моче:

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

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

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

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

5. Низкий уровень эстриола.

6. Патологические типы кардиотокографии (не менее двух).

В отечественной литературе имеются работы, в которых указывается на диагностическую ценность определения экскреции креатинина и ее соотношения с экскрецией эстрогенов, т. н. эстроген-креатининового коэффициента, например, при клинически выраженном подготовительном периоде, который, по мнению К. А. Курышевой, Н. И. Ивановой (1979) развивается на фоне сниженной экскреции эстрогенов. Имеются различные отечественные и зарубежные работы (Земляникина Л. И., 1986; Maguata

et al., 1986) о диагностической и прогностической ценности определения белковых и стероидных гормонов при гипотрофии плода, крупном плоде. Так, у беременных в течение последнего месяца беременности в норме отмечается стабильная секреция эстриола — $589,14 \pm 33,07$ нмоль/л. При гипотрофии плода отмечен высокий уровень в крови матери эстриола в 37—38 нед. беременности с последующим резким падением его к сроку родов ($780,44 \pm 55,31$ нмоль/л) и падение до $509,36 \pm 51,29$ нмоль/л. Интересные данные представлены в работе Mbanzulu и соавт. (1986) при сравнении двигательной активности плода, уровня общего эстриола в плазме и плацентарного лактогена с сердечным ритмом плода. Установлено, что оценка активных движений плода (сами беременные оценивали двигательную активность плода 3 раза в день) при беременности высокого риска, является чувствительным и специфичным методом мониторинга, почти равным по ценности определению уровня плацентарного лактогена и общего эстриола. Р. Гебель (1981) в работе о значении определения содержания эстрогенов для наблюдения за беременными с повышенной степенью риска для плода полагает, что изменения экскреции эстриола, но не эстрадиола или эстрона можно считать клинически пригодным показателем нарушения состояния фетоплацентарного комплекса. При гипотрофии плода не играет роли определение концентрации эстриола в сыворотке или в моче. У беременных с поздним токсикозом легкой степени только в редких случаях наблюдаются низкие уровни эстриола (чаще, когда рождались дети с гипотрофией плода), в равной степени это относится и к токсикозу средней степени тяжести. Уменьшение эстриола намного ниже нормы или внезапное его снижение всегда сигнализирует о высшей степени опасности для плода. Преимущества определения содержания эстрогенов в сыворотке по сравнению с его определением в моче выявляется более четко при сахарном диабете, ибо при этом снижение экскреции эстриола выявляется раньше в крови, чем в моче. Прогностическая достоверность определения эстрогенов определяется тем, что при обследовании детей в возрасте 1—9 лет — при низких концентрациях эстриола в последующие годы появляются процессы нарушения психомоторного и физического развития, даже в тех случаях, когда сразу после рождения особых отклонений в развитии ребенка не отмечается.

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

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

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

Характерной и подчас довольно закономерной является динамика изменения секреции эстрогенов в период беременности (Шалыпина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988). Первоначальные данные, и в том числе отечественных авторов (Бакшеев Н. С., Степанковская Г. К., 1972), свидетельствовали об увеличении экскреции с мочой и существенном перераспределении в их ряду содержания эстрадиола, эстрона, эстриола. Все это, по мнению ряда компетентных исследователей (Бакшеев Н. С., Орлов Р. С., 1976), говорит об участии этих гормонов в метаболизме матки, плода и плаценты и обеспечении репродуктивной системы к родам. Последнее подтверждалось и данными с анализом содержания эстрогенов в плазме периферической крови (Мануилова И. А. и др., 1973; Персианинов Л. С. и др., 1973 и др.), а при более детальном исследовании уровня гормонов радиоиммунологическими методами было подтверждено, что действительно в ходе беременности у человека и большинства видов млекопитающих содержание эстрогенов в крови возрастает, достигая максимума к началу родов. В этой связи существенно отметить, что в результате воздействия стероидных гормонов на плод в период внутриутробного развития его или в постнатальном периоде нарушаются механизмы, контролирующие циклическую секрецию гормонов и появляются различные аномалии репродуктивной системы. Важно отметить, что токсическое действие многих веществ связано с их эстрогенной активностью. В этой связи рассматри-

ваются особенности взаимодействия между эстрогенами и рецепторами клеток. Обращает внимание на возможность связывания т. н. эстрогенных токсинов, таких как кломифен, диэтилстильбестрон с эстрогенными рецепторами. Не исключается, что такие слабые (короткого периода действия) эстрогены как эстриол, диметилстильбестрол и 16-а-эстрадиол также в определенных условиях могут обладать токсичностью. Предполагается, что применение эстрогенов в неонатальном периоде или при последующем развитии организма способствует предрасположенности к возникновению патологических изменений в репродуктивной системе в половозрелый период (Альберт А., 1989; James., 1982).

4.2. Эстрадиол

У беременных, как это следует из исследования Fuchs (1978), увеличение уровня эстрадиола в крови можно отметить уже с 10 нед. беременности и далее к 17-й неделе оно увеличивается вдвое и в 38 нед. возрастает еще десятикратно. Существенно увеличивается и содержание эстриола и эстрона. Выделение с мочой эстрона и эстрадиола возрастает при этом в 100 раз, а эстриола в 1000 раз, в связи с тем, что к концу беременности увеличивается синтез предшественника этого гормона плодом.

Содержание эстрона в плазме крови плода возрастает в последние 2—3 дня беременности, и особенно за день до родов. Более 25 различных эстрогенов изолировано из самой матки беременных женщин, большинство из которых является, по всей видимости, конъюгатами или метаболитами гормонов, секретируемых плацентой.

При исследовании содержания эстрогенов у кроликов установлено, что концентрация как эстрона, так и эстрадиола в первые 3 дня беременности остается постоянной, и лишь в предимплантационный период уровень этих гормонов в овариальной венозной крови возрастает (Challis et al., 1980). У крыс найдено увеличение уровня эстрадиола и эстрона в венозной крови яичников на 2-й день беременности, а в периферической крови концентрация эстрона у этих животных существенно повышается лишь на 21 день беременности. В более детальном исследовании (Fuchs, Fuchs, 1984) повышение уровня эстрадиола в плазме крови у крыс обнаружено с 20-го дня, а эстрона — с 21-го дня беременности, с дальнейшим его увеличением перед родами. В последние годы (Freeman et al., 1984) показали, что в сроки 16—20 нед. беременности, средний уровень в плазме крови матери эстрадиола составляет 5,2 нг/мл, эстрона — 3,0 нг/мл, эстриола — 2,1 нг/мл, прогестерона 4235 нг/мл и пролактин 74 нг/мл. В амниотической жидкости: эстрадиола — 446,8 пг/мл, эстрона — 234,1 пг/мл, прогестерона — 5200 нг/мл и пролактин 2633 нг/мл. Существенно отметить, что концентрация пролактина в плазме крови матери коррелируется с эстрадиолом в плазме крови. В амниотической

жидкости пролактин коррелируется с концентрацией в материнской плазме крови концентрации эстрадиола и эстрогена. Эстроген, эстрадиол и эстриол повышаются во время беременности в различных соотношениях в крови матери и их концентрация также отличается и в амниотической жидкости. Например, введение аминазина-антагониста дофамина отчетливо повышает пролактин в крови у матери, но не меняет его уровень в амниотической жидкости (Freeman et al., 1976). Не выявлено корреляции между пролактином в крови у матери и в амниотической жидкости, наибольшее количество которой состоит из мочи плода. Имеются большие колебания эстрогена и эстрадиола в амниотической жидкости соответственно от 40 до 980 пг/мл (в среднем — $234,1 \pm 61,8$ пг/мл) и 75—1150 пг/мл (в среднем — $446,8 \pm 73$ пг/мл). Пролактин в плазме крови матери коррелируется с эстрадиолом плазмы крови матери ($p < 0,2$). В то же время нет корреляции между пролактином в плазме крови матери и эстроном, эстриолом и прогестероном. Пролактин амниотической жидкости не коррелируется с пролактином плазмы крови матери. В то же время пролактин амниотической жидкости коррелируется с эстроном и эстрадиолом в плазме крови матери ($p < 0,5$). Обращают на себя внимание широкие колебания всех гормонов в плазме крови матери и в амниотической жидкости. Значительное повышение у матери эстрогенов и прогестерона отмечено между 14 и 22 нед. беременности. Выявлена очень высокая корреляция между пролактином в плазме крови матери и уровнем эстрадиола в плазме крови матери. Корреляция между уровнями эстрогенов в плазме крови матери и пролактином в амниотической жидкости может быть опосредована эстроген-прогестероновой стимуляцией клеток децидуа или их гиперплазией. При этом высокие уровни эстрогенов при беременности некоторые исследователи считают как результат рефлекторно опосредованного стресса у плода (McFadyen et al., 1982). Для клинической практики важны экспериментальные исследования Thuresson-Klein и соавт. (1985), которые в экспериментах на крысах показали, что эстрогены увеличивают бета-адренорецепторы в легочной ткани кроликов. Эстрогены стимулируют выделение сурфактант — активных фосфолипидов в легочной ткани крыс. Tabetabai (1982) изучил влияние введения эстрогена (17- β -эстрадиола) беременным крольчихам на содержание и состав липидов головного мозга у плодов. 7 крольчихам на 25-й день беременности внутримышечно вводили 75 мкг 17- β -эстрадиола. Через 1 сутки животных забили и исследовали головной мозг зародышей.

Авторы установили, что 17- β -эстрадиол не изменил влажный и сухой вес головного мозга и содержание в нем фосфолипидов, нейтральных липидов и холестерина. Таким образом, использование 17- β -эстрадиола во время беременности по мнению автора, может усилить продукцию сурфактанта и созревание легких плода, не оказывая нежелательного действия на липиды мозга

плода. В этой связи стоит привести результаты экспериментальной работы Kühn и соавт. (1982), которые установили угнетение роста плода и снижение активности щитовидной железы после введения эстрадиола-бензоата беременным крысам. Крысам Wistar, начиная с 15-го дня беременности, вводили ежедневно подкожно 10 мкг эстрадиола-бензоата и/или 1 мг бромокриптина. После воздействия эстрадиола, но не бромокриптина, наблюдали уменьшение массы плода, его длины и массы плаценты. Введение бромокриптина не влияло на концентрацию пролактина в плазме крови матери, но приводило к снижению его содержания в плазме крови у плода на 22-й день беременности. Эстрадиол-бензоат повышал концентрацию пролактина в плазме крови матери и плода в этот же срок. Препарат (эстрадиол-бензоат), введенный беременным крысам, достигает сосудистой системы плода, о чем свидетельствует увеличение концентрации пролактина в плазме крови у плода. Наблюдаемая задержка роста плода после введения эстрадиола-бензоата связана с недостаточностью функции щитовидной железы. Henry, Miller (1986) и Pasqualini (1986) приводят убедительные экспериментальные доказательства того, что при сравнении распределения диэтилстильбестрола и эстрадиола у плодов крыс и корреляции с тератогенной активностью, оба вещества быстро метаболизируются в организме плодов, при этом ^3H -эстрадиол метаболизировался быстрее, чем ^{14}C -диэтилстильбестрол. Неизменные оба вещества оставались дольше и в больших концентрациях в половых органах по сравнению с другими тканями. Концентрация диэтилстильбестрола, введенного в тератогенных дозах, в тканях-мишенях была ниже, чем при введении тератогенной дозы эстрадиола. Очевидно, что именно концентрации эстрадиола и диэтилстильбестрола в клетках коррелируют с их тератогенной активностью. У крыс быстрый обмен и выраженное связывание с внеклеточными и внутриклеточными белками снижает тератогенность природных эстрогенов по сравнению с синтетическими эстрогенами. Убедительно, на наш взгляд, показана в статье Pasqualini, Lecerf (1986) ультраструктурные изменения, вызванные сочетанием эстрадиола и тамоксифена в матке плодов или новорожденных морских свинок. Методом электронной микроскопии эпителиальных клеток матки плодов или новорожденных морских свинок показано, что тамоксифен вызывал изменение митохондрий и шероховатого эндоплазматического ретикулума с образованием вакуолей и секреторных гранул, что указывало на усиление биосинтетической и секреторной активности клеток. Эстрадиол усиливал влияние тамоксифена при их совместном применении. Большинство органелл в эпителиальных клетках матки необратимо изменялись, особенно у новорожденных животных. Авторы заключают, что кроме агонистического эстрогенного влияния тамоксифена на рост матки, синтез ДНК и содержание белка в матке, он также действует как агонист эстрогенов на ультраструктуру клеток эпителия матки в пе-

ринатальный период развития морских свинок. Вероятно, это может быть объяснено и тем обстоятельством, что как показано в работе Ю. Л. Волкова (1989) в экспериментах на белых крысах обнаружена прочная эстрадиолсвязывающая способность рецепторов миометрия — накопление эстрогенных гормонов (^3H -эстрадиола) в органе мишени-матке и пролонгированное действие их при локальном способе введения. Эти данные свидетельствуют о переносе меченого эстрадиола из цитоплазмы в ядро клетки, накоплении его в ядерной субстанции клеток миометрия и пролонгированного действия гормона, обеспечивающего более быстрый эффект ускоренной подготовки родовых путей беременных к родам. Представляет также интерес сопоставление концентрации 17- β -эстрадиола и прогестерона в плазме крови беременных женщин и в миометрии. Vatra, Bengtsson (1978) у 33 беременных определяли в конце беременности в плазме крови и в миометрии 17- β -эстрадиол и прогестерон и в нескольких образцах миометрия (5) в середине беременности. Авторы установили, что концентрация 17- β -эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем его концентрация в плазме крови матери и соотношение было миометрия к плазме как 0,7. Относительно концентрации в плазме крови, в миометрии эстрадиол повышается незначительно со среднего срока беременности к концу беременности — это соотношение было 0,2 в конце беременности. Хотя концентрация прогестерона в миометрии была значительно выше, чем в плазме крови в середине беременности, соотношение было 2,2, но он был ниже, чем в плазме крови в конце беременности, при этом соотношение было только 0,6. Так, концентрация эстрадиола в плазме крови в середине беременности составила $2,9 \pm 1,0$ нанограмм/мл, а в конце беременности — $22,2 \pm 1,6$ нанограмм/мл, а их соотношение соответственно $0,69 \pm 0,33$ и $0,18 \pm 0,03$. В миометрии соответственно $1,6 \pm 0,6$ и $3,2 \pm 0,31$ нанограмм/г.

Таким образом, концентрация эстрадиола в миометрии в середине беременности была ниже, чем в плазме крови. Walsh и соавт. (1979) при изучении в периферической крови у резус-обезьян концентрации эстрадиола, эстрона и кортизола и прогестерона в поздние сроки беременности показали, что эстрадиол и эстрон отчетливо повышаются в течение 2-х недель перед родами, а кортизол и прогестерон не изменяется. О. И. Захарова (1986) выявила четкие различия в содержании кортикостероидов у женщин с патологическим течением родов и беременности и высказано суждение о существенной роли адренокортикальной системы в патогенезе слабости родовой деятельности. Аналогичные данные были получены и нами (Шалапина В. Г., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В., 1988) при изучении кортизола в крови женщин и пуповинной крови в ходе беременности и родов. В обстоятельном обзоре Г. И. Герасимовича и соавт. (1984) показано значение эстриола в репродуктивной функции, в част-

ности, приведены работы, о влиянии эстриола на состояние плода и тонус сосудов. В исследовании Seo и соавт. (1980) были определены свободные и конъюгированные эстрогены в плазме крови при нормальной беременности, при патологическом течении беременности (включая и поздний токсикоз беременных), гипотрофии плода, анэнцефалии и плацентарной недостаточности. Эти исследования проведены и в родах — в венозной крови матери и в пупочной артерии и вене плода. Выявлено, что как свободные, так и конъюгированные эстрогены повышаются по мере прогрессирования беременности. Соотношение конъюгированных к свободным — эстрогена повышалось медленно, а эстрадиола — было постоянным без учета срока беременности, а соотношение эстриола повышалось постоянно по триместрам (I триместр — 4,5; II триместр — 6,5 и III триместр — 8,5).

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

тив 22,8% при наличии отклонений в уровнях эстриола. Pisarek-Miedzinska и соавт. (1984) у 30 беременных пригодность определения плацентарного лактогена и эстриола в сыворотке крови энзиматическим методом, а также регистрация кардиотокограммы в мониторинге беременности повышенного риска, установили, что определение плацентарного лактогена в сыворотке крови информативный метод при сахарном диабете или холестазае — при его снижении или низком уровне это указывает на опасность для плода, при этом он предшествует патологической кардиотокограмме на 1—3 дня. Эстриол не имел диагностического значения при диабете и токсикозе, а его повышение сверх нормы имело место при внутрпеченочном холестазае. Идентичная работа была проведена и болгарскими исследователями Ж. Андреевым и В. Ананиевым в 1983 г. Поэтому Sharf и соавт. (1984) в связи с низкой информативностью определения эстриола рекомендуют шире использовать нестрессовый тест, окситоциновый тест, биометрию плода, амниоцентез с определением наличия мекония² и соотношение величин лецитин/сфингомиелин. Интересным следует считать исследование Stovall и соавт. (1985) о том, что если у матери после 34 нед. беременности в сыворотке крови уровень эстриола был больше 15 нг/мл, то не отмечено меньше 2,0 отношения лецитин/сфингомиелин и не выявлено ни одного случая респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Определение эстриола также показано в тех случаях, где нельзя произвести амниоцентез. Большой интерес представляет работа Breckwoldt, Reck (1983), в которой авторы настойчиво проводят мысль, что наиболее достоверным и решающим в оценке состояния фетоплацентарной системы является метод определения уровня эстриола в крови матери. Секреция эстриола у беременных женщин всецело зависит от функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы матери и плода. Показан циркадный тип изменения уровня эстриола крови матери и влияние на величину этого показателя экзогенно вводимых АКТГ и кортизола. В крови матери нормальный уровень эстриола регулируется функцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода, которая оказывает сдерживающее влияние на экскрецию кортизола у беременной женщины. Таким образом, уровень эстриола в организме матери является достоверным и единственно определяющим функциональным параметром фето-плацентарной системы. Однако Дж. Б. Браун (1986) полагает, что теоретические преимущества исследования крови, такие как возможность избежать ошибок, связанных с неправильным сбором мочи, и осуществление более непосредственной оценки функции фетоплацентарной системы на практике не осуществились; большая техническая сложность исследования крови не была ничем компенсирована. Определение содержания эстриола следует в первую очередь рассматривать в качестве скрининг-теста, дающего клиницисту основания для беспокойства. Тем не менее быстрое снижение содержания эст-

риола до низкого уровня — причина, сама по себе достаточная для того, чтобы немедленно вызвать роды при доношенной беременности. Недавно было показано, что катехол-эстрогены, которые являются главными метаболитами эстрадиола, повышают образование простагландинов в матке женщины даже больше, чем исходное соединение (Kelly, Abel, 1981). Как потенциально конкурирующие ингибиторы катехол-о-метилтрансферазы, катехол-эстрогены потенцируют также липолитический эффект адреналина в выделении арахидоновой кислоты из фосфолипидов (Ackerman et al., 1980). Более того, активность катехол-о-метилтрансферазы, —энзима, первоначально важного в метаболизме катехол-эстрогенов и катехол-аминов, обнаружена в очень высокой концентрации в decidua vera у человека, особенно во время беременности и которая достигает максимума к концу беременности (Linnete, MacDonald, 1983). Кроме того, отмечено превращение эстрогенов в катехол-эстрогены в матке человека (Reddy et al., 1981) и в других ее тканях, включая мозг плода и гипофиз. Gross и соавт. (1988) показали, что в пупочной вене содержание катехол-эстрогенов существенно выше при родах через естественные родовые пути по сравнению с абдоминальным родоразрешением без родовой деятельности. Плацента также синтезирует катехол-эстрогены (Fishman et al., 1967). При этом существуют более высокие концентрации катехол-эстрогенов в пупочной вене по сравнению с пупочной артерией как при физиологических родах, так и при операции кесарева сечения. Катехол-эстрогены участвуют в синтезе простагландинов в амниотической жидкости и в последней их концентрация выше, чем в крови матери (114 ± 51 и 64 ± 33 пг/мл) и плод осуществляет повышенную их секрецию в амниотическую жидкость до начала родовой деятельности и их содержание достигает максимума. Катехол-эстрогены, в свою очередь, прямо и опосредованно приводят к синтезу (путем трансмембранной диффузии) к синтезу простагландинов в плодово-материнском комплексе, приводя к началу родовой деятельности. Перспективным является изучение роли катехол-эстрогенов в возникновении преждевременных и срочных родов, при родовозбуждении, после начала спонтанных родов (Gross et al., 1988).

Трансплацентарный переход эстрогенов. При интраамниальном введении радиоактивных эстрона и 17- β -эстрадиола эстрогены покрывали всю поверхность амниотической полости, плаценту, децидуу и миометрий (Challis, Greenblatt, 1980). Изучались также вопросы взаимосвязи маточно-плацентарного кровотока и плацентарного клиренса в плазме крови матери стероидов. Так, у бабуинов показано, что плацентарный клиренс дегидроэпиандростерона через образование эстрадиола пропорционален кровотоку в плаценте и матке (Senner et al., 1985). В современных исследованиях показано, что плацента играет активную роль в синтезе стероидов (Hoffmann et al., 1977; Evans, Wagner, 1981; Gross, Williams, 1988). Большой интерес вызывает

статья шведских ученых *Vatra, Thorbert (1981)* о локальном влиянии плаценты на концентрацию эстрадиола в матке морских свинок. Авторы изучили содержание 17- β -эстрадиола и прогестерона в различных отделах матки в яичниках с/или без желтого тела в унилатеральном роге беременных морских свинок в середине и в конце беременности. Установлено, что концентрации эстрадиола и прогестерона были наивысшими в небеременном роге и самыми низкими в околоплодной и надплацентарной ткани. Концентрация эстрадиола в желтом теле была значительно ниже, чем без желтого тела, в то время как концентрация прогестерона была выше. Овариэктомия в конце беременности ведет приблизительно на 40% к снижению прогестерона и не влияет на концентрацию эстрадиола. Это показывает, что имеет место, очевидно, некоторое влияние прогестерона, секретируемых яичниками даже в конце беременности. Это исследование убедительно показывает, что не имеется локального плацентарного влияния на концентрацию эстрадиола и прогестерона в матке.

В конце беременности у ряда животных (крысы, кролики) количество рецепторов эстрогенов в миометрии и эндометрии начинает существенно возрастать, особенно непосредственно в предродовый период (*Ju Winston, Leung, 1982; Quirk, Currie, 1984*). У женщин не проводилось исследование уровня рецепторов эстрадиола в период имплантации (*Арутюнян Н. А. и др., 1986*). На более поздних сроках беременности, начиная с 8—10 нед. беременности, отмечается значительное снижение общего уровня (ядерных и цитозольных) рецепторов эстрадиола в миометрии и эндометрии женщин. В сроки от 8—10 недель до конца беременности уровень общих рецепторов эстрадиола в матке женщин существенно не изменяется, но происходит их перераспределение с резким падением цитозольной и накоплением ядерной фракции, которая к концу беременности возрастает в 5 раз (*Kreitman, Bayard, 1979; Giannopoulos et al., 1980*), что вероятно имеет значение перед родами — отмечается усиление эстрогенного влияния на миометрий, при этом это происходит без существенного увеличения эстрадиола в крови (*Абрамченко В. В., Бетоева И. М., 1987, 1988*). Плацента морских свинок неспособна в достаточной степени синтезировать 17- β -эстрадиол (*Kaloo, Bhavani, 1978*). Из этих наблюдений можно прийти к выводу, что течение беременности не находится в зависимости от уровня эстрадиола (*Kaloo et al., 1978*). Исследования *Vatra* и соавт. (1981) показали, что в большинстве случаев наивысшая концентрация стероидов была обнаружена в пустом, небеременном роге. Эти, казалось бы, неожиданные результаты, были, однако, совместимы с концентрациями эстрадиола и прогестерона в плаценте. Концентрация прогестерона в плаценте была почти такой же, как и концентрация в матке, в то время как плацентарный эстрадиол был даже ниже, чем его концентрация в матке. Имеется поразительный контраст с человеком, где плацентарный эстрадиол и

концентрации прогестерона от 6 до 30 раз выше, чем их концентрации в матке (Batra et al., 1979). Очень низкие уровни эстрадиола в плаценте созвучны с утверждениями о том, что плацента морской свинки не синтезирует эстрадиол в каких-либо значительных количествах (Kalloo, Bhavani, 1966; Ainsworth, Ryan, 1978). Однако концентрации плацентарного прогестерона были также неожиданно низкими и это, возможно, быстро осуществляемая секреция вновь синтезируемых стероидов, так как известно, что плацента морской свинки синтезирует существенные количества прогестерона (Heap et al., 1966; 1973). В более ранней работе Batra и соавт. (1980) было показано, что концентрация прогестерона в матке не меняется в процессе беременности, а в плазме крови повышается в 30—64 раза. Таким образом, так как количество несвязанного прогестерона, которое имеется в пустом роге матки, возможно, не меняется в течение беременности и, по-видимому, не имеется локального влияния плаценты на концентрацию прогестерона в матке, поэтому концентрация прогестерона в матке у беременной морской свинки очень низкая по сравнению с маткой человека. Однако удивляет значительное повышение при беременности у морских свинок в плазме крови прогестерона в 30—70 раз (!). Недавно было высказано предположение, что низкий уровень эстрадиола в матке необходим, возможно, для поддержания физиологического состояния матки при беременности (Batra et al., 1979). У человека, это возможно, достигается угнетением рецепторов эстрадиола высокой концентрацией прогестерона в матке (Batra et al., 1978; 1979). Эти исследования показывают на отсутствие влияния плаценты на концентрацию эстрадиола и прогестерона в матке, при этом выявлены относительно низкие концентрации этих стероидов в матке, что может указывать, возможно, и на другие факторы, например, роль релаксина, а не прогестерона в сохранении беременности (Porter, 1971, 1972; Абрамченко В. В., 1988).

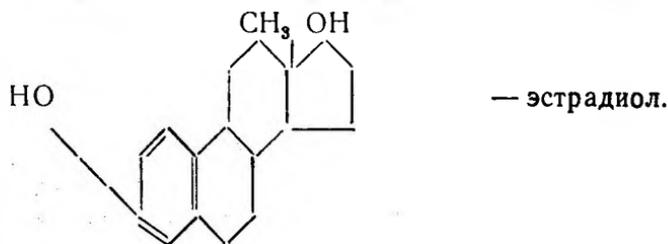
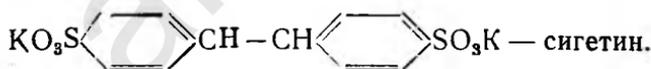
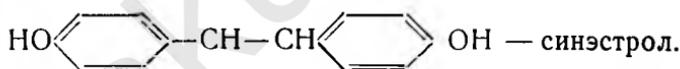
4.3. Плацентарные нагрузочные пробы (тест с дегидроэпиандростерон-сульфатом-ДГАС)

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

это повышение или отсутствует или уменьшено (В. Ананиев, 1986; Stempera, Herzmann, 1973; Thoumsin et al., 1978; Pupkin et al., 1976; Borghetti et al., 1981; Lobo et al., 1981; Rosing et al., 1984; Facchinetti et al., 1986). Однако, несмотря на то, что ряд цитированных авторов нашли изменения ДГАС-теста при некоторых осложнениях беременности (поздний токсикоз и др.), все же согласно общему мнению, широкий разброс результатов нагрузочной пробы снижает ее ценность и делает ее не более информативной, чем простое определение эстриола в моче. Более того, эти пробы чрезвычайно инвазивны и требуют много времени, так что их применение можно было бы считать целесообразным только в том случае, если бы они давали очень ценную информацию (Дж. Б. Браун, 1986).

4.4. Сигетин

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



Сигетин расширяет сосуды матки, улучшает питание плода, благодаря чему препарат успешно применяется у беременных при угрожающей внутриутробной асфиксии плода. Сигетин сохранил также свойственные эстрадиолу тормозное действие на центры гипоталамуса, регулирующие секрецию гонадотропных гормонов. При возбуждении центров, вызванном недостатком в крови половых гормонов, сигетин, подобно эстрадиолу, оказывает на эти же центры успокаивающее действие. По своему центральному действию сигетин является частичным (парциальным) агонистом эстрадиола. В. Т. Свергун (1981) установила, что сигетин оказывает тормозящее влияние на липолиз, стимулированный адреналином. На основании полученных данных о влиянии сигетина на липидный обмен при благотворном влиянии на гормональную функцию плаценты автор рекомендует более широкое применение сигетина для комплексного лечения позднего токсикоза беременных. Исследованиями, проведенными в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР было показано, что сигетин стимулирует маточно-плацентарное кровообращение и транспортную функцию плаценты и используется для лечения гипоксии плода и плацентарной недостаточности и нарушений развития плода. Стимуляция маточно-плацентарного кровообращения наблюдается после введения сигетина в течение 1 часа (Березовская Л. К., Константинова Н. Н., 1976). В. В. Антонов (1980) применил сигетин с целью лечения нарушений развития, вызванных в пренатальном онтогенезе кроликов сокращением маточно-плацентарного кровообращения, исходя из данных Н. Л. Гармашевой (1971) о том, что сигетин обладает свойством быстро расширять сосуды беременной матки при внутривенном введении препарата, что приводит к повышению кровоснабжения материнской части плаценты и способствует улучшению условий жизнеобеспечения плода. В работе М. В. Маневской (1983) было показано влияние лечения сигетином при сокращенном маточно-плацентарном кровотоке у кроликов во время беременности на содержание нуклеиновых кислот и общего белка в органах у потомства. О положительном влиянии лечения сигетином беременных самок на развитие потомства в случаях сокращенного маточно-плацентарного кровообращения свидетельствовало полная или частичная компенсация отставаний по таким важным биохимическим параметрам, как содержание нуклеиновых кислот (РНК, ДНК и общего белка в мозге и печени. Сигетин вводился два раза в сутки (5 мг/сут) внутривенно. Общее количество вводимого препарата — 60 мг (до конца беременности), во второй группе сигетин вводился здоровым самкам по 5 мг/сут. Е. П. Осиповой (1983, 1985) разработаны экспериментальные предпосылки к возможному использованию новых сигетиноподобных препаратов в акушерстве, а также изучено влияние инъекций сигетина и глюкозы во время беременности на сопротивляемость к аноксии недоношенных нормально

развитых и отставших в развитии плодов. В работе впервые изучено в эксперименте влияние новых сигетиноподобных препаратов, сходных по своей химической структуре с сигетином. Е. П. Осипова установила, что сигетин, введенный внутривенно самке кролика, не увеличивает продолжительности жизни отставших в развитии плодов, находящихся в условиях аноксии. Это объясняется по-видимому тем, что сигетин может оказывать благоприятное влияние на плоды, находящиеся в состоянии гипоксии в основном благодаря улучшению маточно-плацентарного кровообращения, а при аноксии исследовали состояние плодов, изолированных от матери. Однако под влиянием сигетина отмечено укорочение латентного периода первого асфиктического вдоха у отставших в развитии плодов во вторую половину беременности, что позволяет предположить возможное действие сигетина на нервные центры, регулирующие дыхательные движения плода.

Глюкоза с сигетином, заблаговременно введенные самке кролика в конце беременности, оказывают различное влияние на недоношенных нормально развитых плодов и отставших в развитии плодов в условиях аноксии. У недоношенных нормально развитых плодов добавление сигетина не увеличивает продолжительность эффекта, вызванного глюкозой, что не подтверждает данные М. Х. Барковой (1972) о достоверных преимуществах стимулирующего эффекта совместного введения глюкозы с сигетином на транспортную функцию плаценты по сравнению с одной глюкозой. Более того, по данным Е. П. Осиповой, наблюдается даже парадоксальный эффект (требующий дальнейшего изучения) после инъекции одного сигетина, а после введения его с глюкозой благоприятное влияние, выражающееся в увеличении продолжительности жизни плодов, оказывается не таким значительным, как после введения одной глюкозы. Что же касается отставших в развитии плодов, то сочетанные инъекции глюкозы с сигетином оказались весьма эффективны. Продолжительность жизни в условиях аноксии при этом возросла достоверно больше, чем после введения одной глюкозы. Таким образом, обнаруженные автором особенности действия сигетина не исключают целесообразности его применения при лечении гипоксических состояний плодов, сохраняющих связь с материнским организмом, но непосредственное его влияние на плод заслуживает дальнейшего изучения. Итак, при лечении гипоксических состояний у отставших в развитии плодов в первую половину беременности внутривенное введение глюкозы матери не только безопасно (вопреки сомнениям, высказываемым некоторыми авторами), но и оказывают благоприятное влияние на сердечную деятельность плода и повышает его сопротивляемость к аноксии. Полученные данные позволяют рекомендовать лечение гипоксии у недоношенных нормально развитых плодов во вторую половину беременности использование внутривенных инъекций матери одной глюкозы, а для лечения гипоксических состояний отставших в раз-

витии плодов — введение глюкозы с сигетином. Целесообразно применение сигетина и в родах при лечении слабости родовой деятельности и профилактики внутриутробной гипоксии плода. Как показали исследования Вахба Ибрагим Насер Ахмада (1984) при слабости родовой деятельности имеются глубокие нарушения обменных процессов в биологических средах мать — плацента — плод, характеризующихся выраженной активацией анаэробного метаболизма и развитием смешанного (респираторно-метаболического ацидоза) требует применения препаратов, направленных на защиту плода (сигетин 2—4 мл 2% раствора в сочетании с оксигенирующим раствором натрия — 10 мл 20% раствора внутривенно или 20 мл 20% раствора внутрь). Наши исследования (Абрамченко В. В., Ланцев Е. А., 1985) показали, что применение сигетина в родах в дозе 200 мг внутривенно (капельно) не изменяло в крови рожениц концентрации эстрадиола и прогестерона, определяемой радиоиммунным методом. Следует полагать, что и до настоящего времени механизм действия сигетина окончательно не выяснен, хотя клинически отмечен выраженный терапевтический эффект на моторную активность матки и состояние внутриутробного плода.

4.5. Антиэстрогены

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

Работами Plotz и соавт. (1980, 1981) не отмечено отрицательного влияния указанных препаратов на состояние внутриутробного плода. Антиэстрогены могут изменять реакцию матки на введение эстрогенов у крыс. Через 3 ч после внутривенного введения эстрадиола в дозе 0,5 мкг/кг у овариэктомированных крыс начиналось повышение массы матки и содержания в ней воды, максимальной интенсивности достигал кровоток. Через 9—18 ч после введения эстрадиола кровоток в матке не отличался от такового в контрольной группе, через 30 ч после введения вновь усиливался. Повышение массы матки и накопление в ней воды продолжалось в течение 30 ч. В этой связи следует сказать, что исследованиями Resnik (1981) по эндокринной регуляции кровотока в небеременной матке показано, что эстрогены вызывают

ускорение кровотока. Механизм их действия пока не ясен. Очевидно, влияние эстрогенов не прямое и опосредовано действием вазоактивных веществ. Прогестерон замедляет усиление кровотока, вызванного эстрогенами, возможно, путем насыщения цитоплазматических рецепторов тканей матки. При повторном введении эстрадиола (через 24 ч после первого введения) повышение массы матки, содержание в ней воды и усиление кровотока в матке были более выраженными по сравнению с показателями после первого введения эстрадиола. При подкожном введении тамоксифена (1 мг/кг) и нафоксидина (1 мг/кг) отмечалось увеличение массы матки и усиление кровотока. Однако эти антиэстрогены оказывали ингибиторное влияние в отношении изменения параметров матки под воздействием эстрадиола. Предполагается, что изменения кровотока и массы матки обусловлены влиянием эстрадиола на эстрогенные рецепторы матки. Схожие результаты были получены в работе Mukku и соавт. (1981) о стимулирующем и ингибирующем влиянии эстрогенов и антиэстрогенов на клетки миометрия. Так, быстрое введение 17- β -эстрадиола и/или антиэстрогена-нафоксидина зрелым крысам вызывает количественно схожий ответ в строме и миометрии матки, хотя ответ на антиэстроген (нафоксидин) проявляется слегка позднее по времени. Оба гормона и лекарство вызывает в ядре транслокацию эквивалентного количества эстрогенного рецептора в этих двух типах клеток, хотя транслокация рецептора идет медленнее с нафоксидином, а уровни ядерного рецептора остаются повышенными на протяжении этого времени. Результаты показывают, что эстрадиол и антиэстроген могут оказывать как угнетающий, так и стимулирующий эффекты на люминальный эпителий и деление клеток в различных типах клеток матки с различными эффектами. Антиэстрогены способны обеспечить ядерную транслокацию рецепторов эстрогенов в тканях-мишенях и вызывать маточный ответ после одномоментного (острого) введения (Волков Ю. Л., 1989; Clark et al., 1978; Katzenellenbogen et al., 1979; Mukku, 1981). Недавние гистологические исследования показывают, что антиэстрогены могут оказывать избирательные эффекты на различные типы клеток матки (Kang et al., 1975; Clark et al., 1978). В некоторых исследованиях показано, что матка может быть рефрактерна к эстрогенам (Harris et al., 1978), что имеет большое значение для акушерской практики при применении эстрогенов с целью подготовки мягких родовых путей. Mukku и соавт. (1981) указывают, что эти различные эффекты могут быть связаны с аккумуляцией и задержкой ядерных рецепторов в различных типах клеток. В стромально-миометральной фракции, например, нафоксидина лечение вызывает уровень ядерных рецепторов равный или слегка выше, чем эстрадиол, в то время как в люминальном эпителии лекарство вызывает приблизительно половину уровня ядерных рецепторов эстрадиола. Время снижения рецепторов ядерных также различно (в стромально-миометральной

фракции) не снижается 48—72 ч после лечения. Эти наблюдения показывают различие в свойствах рецепторов эстрогенов и/или ядерных акцепторов в различных типах клеток матки; и эти эффекты на других видах животных (например, мышь — Martin et al., 1978), цыпленке (Sutherland et al., 1977) или различные дозы, повторные инъекции и др. (Clark et al., 1978; Katzenellenbogen et al., 1979; Mukku et al., 1981). В работе Lipton, Martin (1982) показано угнетение миометрия крыс тамоксифеном. Авторы исследовали механизм действия нестероидного антиэстрогенового соединения — матоксифена на препарате миометрия крыс. У крыс предварительно за 10—90 дней удаляли яичники. В течение 3—7 дней им назначали эстрадиол (10—20 мкг/кг в день внутримышечно). Полоски миометрия, полученные у таких крыс, подвергали воздействию окситоцина (160 пмоль/мл). Установили, что тамоксифен (200 пмоль/мл и более) угнетал сокращения миометрия, вызываемые окситоцином. Тамоксифен действовал практически сразу и в течение 2 ч. При отмывании от тамоксифена, реакция восстанавливается полностью через 3 ч. Аналогичное угнетение и восстановление наблюдали при воздействии окситоцина в супракаймальных дозах (2,6 нмоль/мл, т. е. 16-кратная доза) в независимости от присутствия эстрадиола (10^{-6} М). Авторы полагают, что тамоксифен не влияет через рецепторы эстрогенов.

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

В работе Kingsbury (1985) описал один случай маскулинизации плода женского пола при применении даназола по 200 мг дважды в день до 19 нед. срока беременности. До этого беременная лечилась от бесплодия, обусловленного эндометриозом и дли-

тельно получила даназол и продолжала его применять при беременности (до 19 нед.) т. к. не знала о том, что она беременна. При рождении и до 6 месяцев жизни у ребенка отмечены признаки маскулинизации наружных гениталий. Имеется также сообщение идентичного характера Shaw, Farquhar (1984).

З а к л ю ч е н и е.

В ряде стран эстрогены противопоказаны при беременности. Американский журнал «Акушерство и гинекология» периодически на первых страницах издания указывает об опасности применения эстрогенов в акушерской практике («Estrogens should not be used during pregnancy») (см., например, журнал за 1986, том 155, № 4, с. 690; 1986, том 154, № 2, с. 214).

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

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

В соответствии с современным состоянием наших знаний гипотеза о том, что половые стероиды вызывают возникновение пороков развития у плодов человека, не имеет никакого научного обоснования.

Глава V. МЕТОДЫ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ И ФИЗИОПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ

5.1. Общие положения

Для того, чтобы внедрить в акушерскую практику более совершенные методы психопрофилактической подготовки, необходимы новые методологические подходы к изучению психического и соматического состояния беременной и роженицы.

В настоящее время важно учитывать различные свойства и характеристики личности (эмоциональные, волевые, интеллектуальные и др.), что является одним из важнейших условий успешного изучения природы различных заболеваний. Личностный фактор служит неперенным компонентом в определении средств терапевтического воздействия (А. Г. Коропов, 1976).

Анализ и интерпретация психологической проблематики в медицине с современных научных позиций приобретает в наши дни особую актуальность, так как по данным многих исследований, на первое место выдвигается проблема лечения нервно-психических, сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических заболеваний, в возникновении, течении и исходе которых одно из ведущих мест занимает психический фактор. Поэтому в психосоматической медицине обсуждается роль личности в происхождении и течении соматических и психических заболеваний и одной из центральных проблем является проблема избирательного поражения органа при психогенном заболевании. Показано, что при органическом «поломе» структур лимбико-ретикулярного комплекса возникают отчетливые личностные изменения, причем при поражении гипоталамуса они носят характер истерических расстройств, а при патологии височных структур доминируют депрессивные расстройства. Поэтому характер невротического симптома и его выраженность зависят как от структуры личности, так и от степени ее дезадаптации. При этом существенную роль в формировании невротической личности и актуализации психогенного конфликта, вероятно, играет дисфункция структур лимбико-ретикулярного комплекса.

Для акушерской практики большое значение имеет изучение пограничных состояний, которые находятся на границе между нормой и патологией. В последние годы все большее внимание уделяется проблеме исследования роли психологических и, в частности, эмоциональных особенностей личности в развитии различных патологических состояний организма. В настоящее время имеется достаточно оснований полагать, что мозговым субстратом, ответственным за формирование эмоциональных реакций, является «эмотивный мозг», т. е. неспецифические структуры, входящие в лимбико-ретикулярный комплекс и составляющие единую

систему, звенья которой несут определенные функции и обеспечивают целостные поведенческие реакции. В последние годы стали рассматривать возможность формирования, особенно у человека, так называемых психических функциональных систем. Результатом психической функциональной системы может быть и определенное эмоциональное состояние: положительные или отрицательные эмоции. Психические функциональные системы контролируют и определяют поведение человека. Однако представление о психических функциональных системах только начинает разрабатываться. С точки зрения теории функциональной системы, эмоциональный стресс возникает во всех случаях, когда человек или даже животное по различным причинам не могут остро или длительно удовлетворить свои ведущие биологические или социальные потребности, т. е. достичь жизненно важных результатов. Именно в этих условиях подчеркнутых конфликтных ситуаций, у отдельных индивидуумов могут возникнуть соматовегетативные нарушения различной выраженности. Эти положения важны для акушерской и гинекологической практики.

5.2. Психологическая готовность к родам

При изучении работ, посвященных описанию различных методов физиопсихопрофилактической подготовки беременной к родам, свидетельствует о наличии больших и далеко не достаточно использованных возможностей их усовершенствования. Наиболее плодотворным нам представляется направление, предусматривающее предварительное комплексное изучение у беременных типичных психических проявлений, соматического состояния, социально-психологического статуса и болевых порогов. Особое значение в этих комплексных исследованиях приобретает качественная и количественная оценка психосоматического состояния беременной и роженицы. Однако и до настоящего времени недостаточно разработана проблема роли психических факторов в содержании и направленности психопрофилактической подготовки беременной к родам, а также значение психосоматических проявлений в формировании и развитии родовой боли, состоянии порогов болевой чувствительности (В. В. Абрамченко, Т. А. Немчин, 1976).

В настоящее время интенсивно развиваются вопросы объективизации клинических картин психологическими методами исследования. Так, для установления клинически убедительных и достаточно надежных критериев разграничения отдельных форм личностных расстройств, необходимо наиболее эффективно использовать психологические методы. По данным Э. Т. Дорофеевой и соавт. (1978) такие критерии не могут быть выявлены каким-либо одним методом, необходимо комплексное обследование. При этом применяемые методы должны быть максимально просты, доступны в любых клинических условиях, не должны требовать для своего осуществления больших затрат времени; полученные

результаты должны быть «пригодны» для статистической обработки. Последнее особенно важно, потому что объектом исследования являются те стороны психической деятельности, которые традиционно тестируются либо субъективно, либо по косвенным признакам (эмоционально-волевые функции). В настоящее время возросла роль экспериментально-психологических методов для изучения различных аспектов личности, использование Миннесотского многофазного личностного опросника. В неврологической и психиатрической практике широкое распространение получили личностные опросники. Опросник представляет стандартизированную анкету, состоящую из ряда предложений, с содержанием которых испытуемый может либо согласиться, либо нет.

Наиболее распространен Миннесотский многопрофильный личностный опросник; в нем имеется 9 основных шкал, отражающие наиболее частые и важные клинико-психологические симптомокомплексы.

Важно подчеркнуть, что применение их отнюдь не преследует целей заменить врача или психолога и методы клинической диагностики. Если этими опросниками пользуются специалисты, имеющие клинический опыт и специальную тренированность в их применении, они могут получить ценные ориентировочные данные.

Надежность и достоверность подобных опросников была неоднократно проверена в ряде наиболее авторитетных клиник при помощи тест-ретестовых исследований с различными временными интервалами, а также при помощи сопоставления данных с результатами традиционных и общепризнанных методов психологического исследования. Изучение обоснованности шкалы показало, что применение данного метода более чем в 60% обеспечивает правильный клинико-психологический и психопатологический диагноз и оценку личности исследованных больных.

Работы, посвященные изучению эмоционального стресса, представляют большой интерес для акушеров-гинекологов, ибо у беременных и у рожениц имеется ряд отклонений в нервно-психическом состоянии, которые могут быть обусловлены теми или иными переживаниями (И. З. Вельвовский, 1963).

Установлено, что у беременных и у рожениц имеется ряд изменений в психическом состоянии, которые имеют специфический характер. Для расшифровки этих состояний целесообразно создание специальных опросников. Поэтому нами совместно с кафедрой психологии Ленинградского государственного университета (Т. А. Немчин) была разработана шкала для количественной и качественной оценки психосоматического состояния беременной и роженицы. Шкала (опросник) позволяет оценить некоторые особенности нервно-психического и соматического состояния, особенности социально-психологического статуса и выяснить отношение беременной к предстоящему появлению ребенка в семье и ряд других вопросов. При разработке опросника-шкалы мы исходили

из необходимости отразить в ней по возможности многие аспекты психосоматического состояния беременной и роженицы (В. В. Абрамченко, Т. А. Немчин, 1976).

5.2.1. Шкала-опросник количественной и качественной оценки психосоматического состояния беременной и роженицы.

Шкала-опросник состоит из 50 пунктов-вопросов и включает 4 основных раздела: по нервно-психическому состоянию, соматическому здоровью, социальному положению и отношению к ребенку.

Приводим перечень пунктов-вопросов шкалы-опросника.

1. Я не опасаясь за исход родов (неверно).
2. Во время беременности моя память не ухудшилась (неверно).
3. Лекции по психопрофилактике принесли мне пользу (неверно).
4. Во время сна у меня появились (участились) сновидения с неприятным содержанием (верно).
5. Во время беременности у меня появилась апатия к тем делам и занятиям, к которым раньше я испытывала интерес (верно).
6. Во время беременности у меня увеличилась сонливость (верно).
7. Последние два месяца мой сон стал более беспокойным (верно).
8. Мой сон стал более чутким (верно).
9. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли опасения из-за болей в родах (верно).
10. Во время беременности у меня появилась (усилилась) плаксивость (верно).
11. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли (не уменьшились) плаксивость, раздражительность (верно).
12. Во время беременности я стала более раздражительная, чем до беременности (верно).
13. Во время беременности у меня ухудшилось настроение (верно).
14. Я не боюсь боли во время родов (неверно).
15. Во время беременности я стала значительно спокойнее (неверно).
16. После бесед по психопрофилактике у меня улучшилось настроение, исчезла апатия, повысилась работоспособность (неверно).
17. После бесед по психопрофилактике сон мой стал более нормальным, полноценным (неверно).
18. Состояние моего здоровья меня не беспокоит (неверно).
19. После бесед по психопрофилактике у меня исчезла тяга к соленому, сладкому, кислому, нормализовались вкусовые ощущения, исчезло отвращение к запахам (неверно).

20. Моя работоспособность в первую половину беременности не снизилась (неверно).
21. Во время беременности вкусовые ощущения у меня не изменились (неверно).
22. Во время беременности у меня не появилось влечения к сладкому (неверно).
23. Во время беременности слюноотделение у меня не повысилось (неверно).
24. Моя половая жизнь никогда не вызывала у меня беспокойства (неверно).
25. Я опасаясь за исход родов для моего здоровья (верно).
26. Я считаю, что во время беременности у меня появилось изменение вкуса (верно).
27. Во время беременности у меня появилось влечение к соленому (верно).
28. Во время беременности у меня появилось отвращение к запахам (верно).
29. Во время беременности у меня повысился аппетит (верно).
30. Во время беременности у меня снизился аппетит (верно).
31. Во время беременности у меня появилась тошнота (верно).
32. Во вторую половину беременности у меня снизилась работоспособность (верно).
33. Во время беременности рвоты у меня не появилось (неверно).
34. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли опасения за исход родов для здоровья (верно).
35. У меня появилась утомляемость (верно).
36. Я считаю, что моя жизнь после рождения ребенка будет такой же благополучной, как и была раньше (неверно).
37. Мое материальное положение благополучно (неверно).
38. Я думаю, что после рождения ребенка мои семейные отношения улучшатся (неверно).
39. После рождения ребенка я надеюсь на помощь со стороны родственников (неверно).
40. Данная беременность для меня нежелательна (верно).
41. Во время беременности у меня сложилась трудная психотравмирующая обстановка (верно).
42. До беременности я пережила психотравмирующую ситуацию (верно).
43. Во время беременности отношение к мужу у меня не ухудшилось (неверно).
44. В моей семье есть нервные люди (верно).
45. Я не опасаясь за исход родов для моего ребенка (неверно).
46. Меня не пугают трудности, связанные с уходом за ребенком (не верно).
47. Я люблю детей (неверно).
48. Я опасаясь родить неполноценного ребенка (верно).
49. После бесед по психопрофилактике у меня не исчезли опасения за исход родов для ребенка (верно).

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

Таким образом, первый раздел включает 17 пунктов-вопросов, отвечая на которые беременные и роженицы достаточно подробно сообщают сведения об особенностях их нервно-психического статуса.

Второй раздел, состоящий из 18 пунктов, позволяет получить данные, касающиеся перенесенных заболеваний беременной и роженицей и других особенностей ее соматического статуса.

Третий раздел, состоящий из 9 пунктов, характеризует социальное положение обследуемой и особенности ее взаимоотношений с окружающими.

Четвертый раздел включает 6 вопросов-пунктов, при ответах на которые врач имеет возможность получить сведения, касающиеся отношения беременной к будущему ребенку.

Техника применения метода.

Каждое предложение написано на отдельной карточке с отрезанным правым или левым нижними углами. Правые углы отрезаны у тех карточек, в которых предложения сформулированы в утвердительной форме и отражают наличие того или иного расстройства. Левые углы отрезаны у тех карточек, содержание которых сформулировано в отрицательной форме.

Перед экспериментом обследуемую знакомят с инструкцией в следующей форме: «Просим Вас прочитать каждую карточку и отложить ее вправо, если Вы согласны с тем, что на ней написано, или влево, если Вы не согласны с ее текстом». В процессе исследования врач должен убедиться в правильном понимании обследуемой смысла текста, написанного на карточке. После окончания исследования врач извлекает из правой стопки карточки с отрезанным правым, а из левой — с отрезанным левым нижними углами и суммирует их.

Сумма извлеченных карточек представляет собой количественный показатель нарушений у обследуемой в ее субъективной оценке.

Проводимое исследование позволяет получить не только количественную оценку нервно-психического состояния, но и, что является крайне важным, произвести качественный анализ.

Таким образом, количественный показатель отражает суммарную оценку отрицательных переживаний обследуемой, а качественный анализ результатов (по 4 указанным выше разделам) устанавливает, в какой именно области переживаний имеются, по мнению женщины, наиболее выраженные и травмирующие переживания. Качественный анализ способствует в определенной мере углубленному пониманию содержания отрицательных эмоций роженицы, усиливающих переживание боли, и тем самым указы-

вает, в каких направлениях должна проводиться психотерапевтическая работа с беременной.

Поскольку опросник является стандартизированным, то при его помощи возможно производить сравнительные статистические исследования в разных группах, отличающихся друг от друга по возрасту, уровню образования, социальному положению, соматическому состоянию и особенностям патологии беременности и родов. После окончания исследования полученные предварительные очки-баллы переводятся при помощи специальной статистической обработки в стандартные баллы и могут быть перенесены на профильную карту, на которой изображено соотношение исследуемых личностных особенностей.

Количественная шкала оценки психического состояния беременной и роженицы позволяет в стандартной форме описывать и регистрировать все основные нервно-психические проявления с учетом степени их выраженности.

При этом первая группа объединяет ряд признаков, которые в большей степени отражают поведенческие реакции, и дает ряд характеристик внешнего вида, речи, двигательной активности.

Вторая группа отражает нервно-психические реакции с учетом общительности, расторможенности, недостаточной контактности, характера сна, а также настроения: депрессии, выраженной эйфории, тоски; характер аффекта: выраженный страх, тревога, раздражительность, напряженность, безразличие, вялость, апатия, внимание и реакция на окружающее, выражающиеся часто в неспособности к сосредоточению внимания и др.

Третья группа отражает соматические признаки, по которым можно выявить те или иные органические заболевания у беременной и роженицы.

Весьма существенным является и то, что с помощью шкалы можно в известной степени выявить эффективность проведенной психопрофилактической подготовки беременной к родам.

Оценочная шкала-опросник делает возможной не только систематизированную стандартную регистрацию всех основных нервно-психических проявлений, но и позволяет выявить взаимосвязь этих реакций: соматического и психического состояния, а также особенности динамики отдельных симптомов в процессе родового акта, целенаправленно проводить в этот период психопрофилактические беседы и психотерапевтические воздействия с учетом тех нервно-психических отклонений, которые имеются конкретно у данной роженицы, а также целенаправленно применять транквилизирующие средства с учетом их специфического действия.

5.2.2. Методика «САН» (Самочувствие, Активность, Настроение)

Эта методика является одной из наиболее часто используемых для оценки психического состояния испытуемых. Она проста в употреблении, требует мало времени при проведении эксперимента с испытуемым, может быть быстро обработана и является весьма чувствительной особенно при оценке динамики психического состояния.

Методика представляет собой шкальную анкету, содержащую 20 характеристик психического состояния человека, каждая из которых выражена в двух противоположных по смыслу (полярных) определениях (напряженный-расслабленный, усталый-отдохнувший, активный-пассивный и т. д.).

В стандартном варианте методики имеется регистрационный бланк с расположенными в правой и левой его частях определениями. На каждой стороне бланка, между полярными определениями располагается шкала оценок, выраженная в баллах — от 3 до 0 для оценки каждого определения и от 0 до 3 противоположного первому определению. Оценивая свое состояние испытуемая может выбрать ту или иную оценку, наиболее подходящую, по ее мнению, к имеющемуся у нее в момент исследования состоянию.

В качестве примера приводим 3 строчку регистрационного бланка: «Рассеянный 3 2 1 0 1 2 3 Внимательный». Как видно из примера, размерность шкалы равна 7 шагам или 7 баллам, если один шаг шкалы оценивать в один балл. Выбрав ту или иную оценку своего состояния испытуемая должна обвести кружочком любую из 7 цифр, в наибольшей степени соответствующей наличному состоянию. Заполняя бланк испытуемый должен знать, что обводя кружочком цифру 3 — пациентка свидетельствует о том, что указанная характеристика выражена у нее весьма отчетливо. Если та или иная характеристика выражена более умеренно, то необходимо обвести кружочком цифру 2; если в самооценке испытуемой возникает сомнение, но она определенно предпочитает отвечать положительно, а не отрицательно, то следует обвести кружочком цифру 1. Нулевая оценка должна выбираться испытуемой лишь в тех случаях, когда она совершенно не может определить характер своего состояния и склониться к выбору той или иной характеристики.

Нами использована оригинальная адаптация методики САН, осуществленная на кафедре психологии ЛГУ (зав. каф. — проф. Т. А. Немчин) кандидатом психологических наук Н. А. Курганским. Сущность этой адаптации состоит в том, что на основании результатов математической обработки (с применением факторного анализа) из 20 основных характеристик — определений психического состояния были выделены 12, получившие наибольшие факторные веса, т. е. наиболее информативные характеристики.

Эти характеристики определения легли в основу 12 шкал с той же, что и в стандартном варианте размерностью в 7 баллов. В то же время данная модификация предполагает группировку выделенных 12 шкал в 4 основных фактора: 1 фактор — оценка работоспособности, 2 фактор — оценка готовности к деятельности — сосредоточенности), 3 фактор — оценка настроения, 4 фактор — оценка уровня напряжения. В 1 фактор вошли шкалы характеристик №№ 1, 4, 9 и в 4 фактор №№ 11, 16, 18.

Такая дифференцированная оценка состояния позволяет получить не только общее представление о психическом состоянии испытуемой, но и выявить некоторые детали его структуры. Повторные исследования, проводимые, например, на протяжении курса лечения, позволяют проследить динамику состояния и, в частности, изменения в его структуре. В соответствии с данной модификацией обработка результатов производится путем подсчета набранных испытуемой баллов отдельно по каждому фактору. Модификация позволяет определить разницу в субъективных оценках испытуемых своего состояния в различных ситуациях, выявить субъективно оцениваемую эффективность лечения, психокоррекционной, психопрофилактической и другой лечебно-профилактической работы, производить сравнение изменений психического состояния у разных лиц на протяжении курса лечения.

Ниже приводятся образцы регистрационных бланков и инструкции испытуемому и экспериментатору — врачу.

Бланк № 1. *Перечни характеристик психического состояния*, заполняемый испытуемой.

Бланк № 2. Аналогичный бланк с указанием направления убывания от максимального (7 баллов) к минимальному (1 балл), обозначенного соответственно знаками «+» и «-».

Бланк № 3. Кодировочный бланк, представляющий собой ключ для обработки результатов в соответствии с выделенными в модифицированной методике основными факторами психического состояния. 1 фактор «Работоспособность» обозначен символом 0, второй — «Сосредоточенность» — символом , третий «Настроение» — Δ , четвертый — «Напряжение» — символом

Очевидно, что такая символика является не обязательной, вполне допустимой избрать и другие символы для обозначения основных факторов. Максимальное количество баллов, которое может получить испытуемая по каждому фактору — 21.

Изменение количественных оценок по каждому фактору в процессе психотерапии отражает динамику психического состояния.

Инструкция испытуемому.

Перед Вами бланк с некоторыми характеристиками и состоянием, которое, возможно, у Вас в настоящее время. Внимательно читая каждую строку, обведите в ней кружочком одну из цифр.

При выборе той или иной цифры необходимо руководствоваться следующим правилом:

Выбор цифры 3 означает «Да, совершенно верно»;

Выбор цифры 2 — «Да, правильно»;

Выбор цифры 1 — «Скорее да, чем нет».

Если Вы не можете определить свое состояние, то следует обвести кружком цифру «0». Старайтесь выбрать именно ту цифру, которая наиболее точно оценивает ваше состояние.

Инструкция экспериментатору.

При проведении экспериментального исследования не требуется соблюдение каких-либо особых условий. Перед исследованием необходимо убедиться, что испытуемая правильно поняла инструкцию. Для проверки правильного заполнения регистрационного бланка испытуемой, можно предложить ей обвести кружками некоторые из тех характеристик, оценки по которым не идут в зачет (№№ 2, 6, 7, 13, 14, 17, 19, 20). После заполнения бланка испытуемыми врач-экспериментатор должен подсчитать количество набранных баллов и оформить протокол исследования.

Образец протокола:

1. Дата и время исследования.
2. Ф., И., О. испытуемой.
3. Возраст.
4. Номер истории болезни.
5. Краткая характеристика поведения испытуемой и ее отношение к исследователю.
6. Результаты исследования, выраженные в баллах отдельно по каждому из 4 факторов.
7. Подпись экспериментатора.

При повторных исследованиях, которые можно проводить через сравнительно короткие промежутки времени, но не чаще 2—3 раз в день, необходимо предупредить испытуемую о том, чтобы при заполнении регистрационного бланка она не старалась вспомнить как заполняла бланк при предыдущем исследовании.

5.2.3. Шкала реактивной и личностной тревожности Ч. Д. Спилберга — Ю. Л. Ханина.

Шкала получила в ряде стран достаточно широкое распространение в медицинской психологии. Шкала позволяет измерить тревожность как свойство личности и как состояние в определенный момент в прошлом, настоящем и будущем.

Личностная тревожность (ЛТ) — это относительно устойчивая индивидуальная характеристика человека, дающая представление о его склонности: а) воспринимать достаточно ши-

рокий круг ситуаций как угрожающих его самооценке, самоуважению и престижу; б) реагировать на эти ситуации проявлением состояния тревожности (Ч. Д. Спилберг, 1966, 1972, 1984).

Состояние тревоги (СТ) является ситуативным и характеризуется субъективно неприятными эмоциями напряжения, беспокойства, озабоченности, дурных предчувствий. Все эти эмоции, как правило, сопровождаются активацией вегетативной нервной системы. Как эмоциональная реакция на стрессовую или психотравмирующую ситуацию, состояние тревоги достаточно изменчиво и интенсивность его может быть различной.

Большинство из известных методов позволяет выявить либо личностную тревожность (шкалы Тэйлора, Кетелла, Шайера), либо только это состояние (шкала Цуккермана).

Шкала Спилберга — Ханина включает две подшкалы СТ и ЛТ, содержащие по 20 пунктов суждений, с каждым из которых испытуемая выражает свое согласие или несогласие по четырехбалльной системе закрытых ответов. При этом пациентка оценивает либо свое «состояние в определенный момент» (СТ), либо «как она себя чувствует обычно» (ЛТ). На заполнение обеих подшкал уходит 10—15 минут, а при повторном тестировании обычно требуется 5 и менее минут. Обработка и подсчет результатов одного протокола занимают около одной минуты. Русский вариант шкалы разработан в ЛНИИФК Ю. Л. Ханиным совместно с проф. Ч. Д. Спилбергом и апробирован в практической работе на различных контингентах. Опыт показал, что шкала особенно информативна для измерения психической напряженности субъектов в экстремальных условиях деятельности, при характеристике эмоциональных и невротических реакций больных на различные психотравмирующие ситуации. Исследования Ю. Л. Ханина, А. В. Терещенкова (1978) позволяют считать, что шкала СТ является чувствительным и достаточно информативным методом оценки как срочного, однократного психотерапевтического воздействия, так и кумулятивного эффекта всего курса лечения. Возможность объективизации происходящих у больного сдвигов в уровне СТ до и после сеанса дает возможность не только оценить терапевтический эффект, но и внести соответствующие коррективы в дальнейшее лечение.

Для снижения вероятности образования установки на положительные или отрицательные вопросы в каждую из подшкал включено одинаковое число суждений, характеризующих высокую и низкую степень тревожности. Вопросы низкой степени тревожности при обработке результатов имеют обратную направленность. Формулы подсчета итоговых показателей таковы: для реактивной тревожности — алгебраическая сумма прямых суждений минус алгебраическая сумма обратных суждений плюс постоянная величина — 50; для личностной тревожности — формула та же, но постоянная величина равна 35, так как вопросов низкой степени тревожности меньше.

Ф. И. О. испытуемой _____

Дата проведения эксперимента _____

1. Самочувствие хорошее	3 2 1 0 1 2 3	Б	Самочувствие плохое
2. Активный	3 2 1 0 1 2 3		Пассивный
3. Рассеянный	3 2 1 0 1 2 3		Внимательный
4. Радостный	3 2 1 0 1 2 3		Грустный
5. Усталый	3 2 1 0 1 2 3		Отдохнувший
6. Беззаботный	3 2 1 0 1 2 3		Озабоченный
7. Медленный	3 2 1 0 1 2 3		Быстрый
8. Сосредоточенный	3 2 1 0 1 2 3		Отвлекающийся
9. Плохое настроение	3 2 1 0 1 2 3		Хорошее настроение
10. Бодрый	3 2 1 0 1 2 3		Вялый
11. Спокойный	3 2 1 0 1 2 3		Раздражительный
12. Желание отдохнуть	3 2 1 0 1 2 3		Желание работать
13. Полный сил	3 2 1 0 1 2 3		Обессиленный
14. Соображать трудно	3 2 1 0 1 2 3		Соображать легко
15. Безучастный	3 2 1 0 1 2 3		Увлеченный
16. Напряженный	3 2 1 0 1 2 3		Расслабленный
17. Выносливый	3 2 1 0 1 2 3		Утомленный
18. Равнодушный	3 2 1 0 1 2 3		Взволнованный
19. Возбужденный	3 2 1 0 1 2 3		Сонливый
20. Довольный	3 2 1 0 1 2 3		Недовольный

Бланк № 2

Образец бланка для подсчета баллов

+3 2 1 0 1 2 3 — (оценки)

7 6 5 4 3 2 1 — (баллы)

— 3 2 1 0 1 2 3 (оценки)

1 2 3 4 5 6 7 (баллы)

1. + Самочувствие хорошее	3 2 1 0 1 2 3	Самочувствие плохое —
2. — Активный	3 2 1 0 1 2 3	Пассивный +
3. + Рассеянный	3 2 1 0 1 2 3	Внимательный —
4. — Радостный	3 2 1 0 1 2 3	Отдохнувший —
5. — Усталый	3 2 1 0 1 2 3	Грустный +
6. — Беззаботный	3 2 1 0 1 2 3	Озабоченный +
7. + Медленный	3 2 1 0 1 2 3	Быстрый —
8. — Сосредоточенный	3 2 1 0 1 2 3	Отвлекающийся +
9. + Плохое настроение	3 2 1 0 1 2 3	Хорошее настроение —
10. — Бодрый	3 2 1 0 1 2 3	Вялый +
11. + Спокойный	3 2 1 0 1 2 3	Раздраженный —
12. + Желание отдохнуть	3 2 1 0 1 2 3	Желание работать —
13. — Полный сил	3 2 1 0 1 2 3	Обессиленный +
14. + Соображать трудно	3 2 1 0 1 2 3	Соображать легко —
15. + Безучастный	3 2 1 0 1 2 3	Увлеченный —
16. + Напряженный	3 2 1 0 1 2 3	Расслабленный —
17. — Выносливый	3 2 1 0 1 2 3	Утомляемый +
18. — Равнодушный	3 2 1 0 1 2 3	Взволнованный +
19. + Возбужденный	3 2 1 0 1 2 3	Сонливый —
20. — Довольный	3 2 1 0 1 2 3	Недовольный +

Кодировочный бланк

(для подсчета баллов по отдельным факторам)

Коды факторов:

1. □ — «работоспособность»
2. △ — «сосредоточенность»
3. ○ — «настроение»
4. ◇ — «напряжение»

Самочувствие хорошее	3 2 1 0 1 2 3	Самочувствие плохое
Активный	3 2 1 0 1 2 3	Пассивный
Рассеянный	3 2 1 0 1 2 3	Внимательный
Усталый	3 2 1 0 1 2 3	Отдохнувший
Беззаботный	3 2 1 0 1 2 3	Озабоченный
Медленный	3 2 1 0 1 2 3	Быстрый
Сосредоточенный	3 2 1 0 1 2 3	Отвлекающийся
Плохое настроение	3 2 1 0 1 2 3	Хорошее настроение
Бодрый	3 2 1 0 1 2 3	Вялый
Спокойный	3 2 1 0 1 2 3	Раздражительный
Желание отдохнуть	3 2 1 0 1 2 3	Желание работать
Полный сил	3 2 1 0 1 2 3	Обессиленный
Трудно сообразать	3 2 1 0 1 2 3	Сообразать легко
Безучастный	3 2 1 0 1 2 3	Увлеченный
Напряженный	3 2 1 0 1 2 3	Расслабленный
Выносливый	3 2 1 0 1 2 3	Утомляемый
Равнодушный	3 2 1 0 1 2 3	Взволнованный
Возбужденный	3 2 1 0 1 2 3	Сонливый
Довольный	3 2 1 0 1 2 3	Недовольный

Шкала Спилберга — Ханина

1. Я спокойна.
2. Мне никто не угрожает.
3. Я нахожусь в напряжении.
4. Я испытываю сожаление.
5. Я чувствую себя свободно.
6. Я расстроен.
7. Меня волнуют возможные неудачи.
8. Я чувствую себя отдохнувшей.
9. Я встревожена.
10. Я испытываю чувство внутреннего напряжения.
11. Я уверена в себе.
12. Я нервничаю.
13. Я не нахожу себе места.
14. Я взвинчена.
15. Я не чувствую скованности, напряженности.
16. Я довольна.
17. Я озабочена.
18. Я слишком возбуждена и мне не по себе.
19. Мне радостно.
20. Мне приятно.
21. Я испытываю удовольствие.
22. Я обычно быстро устаю.
23. Я легко могу заплакать.
24. Я хотела бы быть такой же счастливой, как и другие.
25. Нередко я проигрываю из-за того, что недостаточно быстро принимаю решения.

26. Я обычно чувствую себя бодрой.
27. Я спокойна, хладнокровна и собрана.
28. Ожидаемые трудности обычно очень тревожат меня.
29. Я слишком переживаю из-за пустяков.
30. Я вполне счастлива.
31. Я принимаю все слишком близко к сердцу.
32. Мне не хватает уверенности в себе.
33. Обычно я чувствую себя в безопасности.
34. Я стараюсь избегать критических ситуаций и трудностей.
35. У меня бывает хандра.
36. Я довольна.
37. Всякие пустяки отвлекают и волнуют меня.
38. Я так сильно переживаю свои разочарования, что долго не могу о них забыть.
39. Я уравновешенный человек.
40. Меня охватывает сильное беспокойство, когда я думаю о своих делах и заботах.

Таким образом, шкала Спилберга — Ханина может быть рекомендована для оперативного психологического контроля за результатами различных психотерапевтических и медикаментозных воздействий, но и выявлять сравнительную эффективность для терапии невротических нарушений и реакций у больных с учетом личностных и микросредовых факторов (см. приложение-опросник и инструкция и образец анкеты).

Первоначально шкала Спилберга — Ханина предназначалась для исследовательской и практической работы с «нормальными» здоровыми выборками. Позднее оказалось, что ее с успехом можно применять и в клинике. Ч. Д. Спилберг (1984) изучил эмоциональные реакции на стресс при беременности и акушерские осложнения, а также влияние тревоги во время беременности на акушерские осложнения, и были выявлены определенные закономерности в динамике беременности и родов при использовании шкалы: при нормальной беременности наблюдалось даже снижение состояния тревоги, а при наличии осложнений беременности это состояние за одну неделю до родов повышалось.

Роженице предлагается ответить на 20 вопросов подшкалы личностной и на 20 вопросов подшкалы реактивной тревожности. Общий итоговый показатель по каждой из подшкал может находиться в диапазоне от 20 до 80 баллов, при этом, чем выше итоговый показатель, тем выше уровень тревожности (реактивной или личностной): 20—30 баллов — низкотревожные; 31—45 баллов — среднетревожные; 46—80 баллов — высокотревожные (В. В. Абрамченко и др., 1981).

5.2.4. Шкала Кетелла (факторный личностный опросник).

Шестнадцати факторный личностный опросник является тестом, дающим объективные количественные показатели. Он разработан на основе фундаментальных психологических исследований и предназначен для получения полного представления о личности в самое короткое время. Личность описывается шестнадцатью функционально независимыми и психологически содержа-

тельными измерениями, полученными с помощью факторного анализа по норме и клинике. Эта работа продолжалась более 20 лет. Из этих 16-ти факторов могут быть выделены четыре более обобщенных фактора, и дальнейшая работа может проводиться только с ними. Это такие свойства, как тревожность, экстраверсия, независимость и др. Существенно отметить, что реальное психологическое содержание этих шкал дает возможность более точных предсказаний, чем простые статистические шкалы. В каждый фактор включено от 10 до 13 вопросов. Для каждого вопроса предусмотрены трехальтернативные ответы. Часто результаты применения опросников искажаются тем, что испытуемые не дают правдивых ответов. При создании тестов стоит задача минимизировать эти искажения, но и на врача также лежит ответственность по нейтрализации тех тенденций, которые вызывают неправдивые ответы. При этом важно установить хорошие отношения с испытуемым и дать ему почувствовать, что эксперимент проводится для его пользы и будет успешен, если он искренне ответит на вопросы. Действительно, вопросы выбраны так, чтобы они были и возможно более нейтральными по значению, для того, чтобы подчеркнуть как желательные, так и нежелательные аспекты на обоих концах факторной шкалы. Более того, в основном подобраны такие вопросы, которые направлены не прямо на выявление определенной черты личности, а находясь с ней в корреляционной связи. В любом случае эта проблема вопросников не является такой серьезной, как ее обычно представляют, т. к. психолог или врач применяет тест, в основном, только тогда, когда он полностью уверен в искренности испытуемого, который заинтересован в обследовании.

Простые и ясные инструкции напечатаны для испытуемых на первой странице буклета с текстом. Время в тесте не лимитируется, но целесообразно напомнить испытуемому, что ему следует давать первый пришедший ответ, а затем сразу же переходить к следующему вопросу, при этом на каждый вопрос должен быть дан только один ответ. Имеется ручной способ обсчета с помощью ключа легко, быстро и стандартным способом. Ответы представляют собой отметки карандашом, которые испытуемый делает в ячейках на бланке для ответа. При этом в соответствующей клеточке на бланке для ответов ставится отчетливый крестик (левая клеточка соответствует ответу «а», средняя — ответу «в», а клеточка справа — ответу «с»). Испытуемому необходимо объяснить, что ответы могут быть расшифрованы только с помощью специального «ключа», который находится у экспериментатора. Причем, ответы на каждый отдельный вопрос вообще не будут просматриваться, психолога интересует только обобщенные показатели. В опроснике имеется 105 вопросов. На заполнение одной формы испытуемые обычно затрачивают от 45 до 60 минут. Психологу или врачу необходимо указать, чтобы беременная не старалась произвести хорошее впечатление своими ответами, они

должны соответствовать действительности, в этом случае врач сможет лучше узнать испытуемую. Необходимо стараться не прибегать слишком часто к промежуточным, неопределенным ответам, типа «не знаю», «нечто среднее» и т. п. Если некоторые вопросы могут показаться личными, но испытуемый может быть уверен, что его ответы не будут разглашены. Психологическое содержание шкал в данном опроснике обеспечивается тем, что он основан на обширных статистических и клинических исследованиях структуры личности.

Важны свойства шкал: надежность — зависимость, т. е. краткий термин для обозначения корреляций между повторными применениями теста, а также стабильность, т. е. повторное тестирование после более продолжительного перерыва: валидности — вопросы теста выбраны так, чтобы они были хорошими мерами личностных факторов. Проводятся детальные инструкции — испытуемый должен вносить ответы в отдельный ответный бланк; никогда не пользоваться уже заполненным буклетом. Оценка каждого единичного вопроса входит только в один фактор и составляются нормативные таблицы для всех 16 факторов, составлены для общей популяции взрослых и для различных специфических выборок.

В современных руководствах по лечению стресса (Дж. С. Эверли, Р. Розенфельд, 1985) подчеркивается необходимость уделять первоочередное внимание измерению стрессовой реакции. При этом указанные авторы приводят наиболее широко используемые физиологические и психологические критерии:

1. *Химические методы измерения* — многие клиницисты и исследователи предпочитают измерять уровень кортикостероидов, являющийся косвенным индикатором уровня АКГГ.

2. *17-гидрокортикостероиды*. Как известно, кортикостероидами называются гормоны, которые выделяются корой надпочечников при стрессовой реакции. Уровень активности кортикостероидов можно оценить по продукту их утилизации организмом — 17-гидроксикортикостероидов (17-ГОКС). Уровень 17-ГОКС может быть измерен хроматографически в моче и плазме крови.

3. *Катехоламины*. Следует отметить, что 17-ГОКС можно использовать для измерения активности коры надпочечников при стрессовой реакции. Однако они не охватывают активность всех эндокринных механизмов стрессовой реакции. Другим важным источником эндокринной активности является мозговой слой надпочечников. Определение уровня катехоламинов может быть использовано для эффективной оценки роли мозгового слоя в стрессовой реакции.

Катехоламинами мозгового слоя надпочечников являются адреналин (эпинефрин) и норадреналин (норэпинефрин-неметиловый гомолог эпинефрина). В настоящее время в практических целях используется определение содержания катехоламинов в моче.

4. *Электромиографические методы измерения (ЭМГ)* — измерение стрессовой реакции включает в себя оценку влияния стрессовой реакции на поперечно-полосатую мускулатуру.

5. *Гемодинамические способы измерения.* Измерение гемодинамических аспектов стрессовой реакции предусматривает оценку влияния стрессовой реакции на сердце и сосудистую систему. Двумя наиболее распространенными гемодинамическими критериями оценки являются, пожалуй, периферический кровоток и частота сердечных сокращений.

6. *Электрокожные методы измерения* — метод кожно-гальванического сопротивления (КГС). В последнее время в измерении электрической активности кожи является измерение кожного потенциала (КП). Этот метод основан на измерении естественной биоэлектрической активности, а не на пропускании электрического тока через поверхность кожи, как при КГС.

5.2.5. Психологические методы измерения.

5.2.6. Миннесотский многофакторный личностный тест (ММП1) — состоит из 10 основных клинических шкал.

1. Hs — Ипохондрия.
2. D — Депрессия.
3. Hy — Конверсионная истерия.
4. Pd — Психопатическая девятность.
5. Mf — Мужественность — женственность.
6. Pa — Паранойя.
7. Pf — Психастения (тревожность как черта).
8. Sc — Шизофрения.
9. Ma — Гипомания (проявление энергии).
10. Si — Социальная интроверсия (стремление к одиночеству).

16 личностных факторов (16 Pf).

При помощи теста 16 личностных факторов (Cattell, 1972) можно оценивать широкий ряд личностных черт.

Тест 16 Pf состоит из 187 утверждений, распределенных по следующим 16 шкалам:

- замкнутый — общительный;
- менее интеллектуальный — более интеллектуальный;
- эмоционально лабильный — эмоционально стабильный;
- подчиняемый — независимый;
- сдержанный — импульсивный;
- непринужденный — совестливый;
- робкий — авантюрный;
- грубый — деликатный;
- доверчивый — подозрительный;
- с конкретным мышлением — с творческим воображением;
- бесхитрый — хитрый;
- уверенный в себе — склонный к эксперименту;
- зависимый от группы — индивидуалист;

— недисциплинированный, с внутренней конфликтностью — уравновешенный;

— расслабленный — напряженный.

5.2.7. Шкала манифестной тревоги Тейлора (TAS) — определяет только одну черту — тревожность. 50 входящих в нее утверждений выведены из ММРІ. Кроме того, как указывают Дж. С. Эверли и соавт. (1985) целесообразно использовать тест «Тревога как черта или состояние», а также «Перечень эмоционально окрашенных имен», шкалу субъективного стресса и профиль эмоциональных состояний.

Авторы при оценке стрессовой реакции рекомендуют принимать во внимание роль индивидуальных различий пациентов в проявлениях стресса. Нет двух пациентов, у которых проявления реакции на стресс были бы совершенно одинаковыми. Изменяя психофизиологическую реактивность во время стрессовой реакции, клиницист должен понимать, что исходный уровень психофизиологической активности влияет на последующие значения этого же психофизиологического параметра. Это — есть закон начальных величин Вилдера. Эти данные показывают, что, во-первых, стрессовая реакция является психофизиологической реакцией, т. е. включает в себя сложные взаимоотношения психического и соматического, с потенциально широким набором реакций, которые приводят к психофизиологическому возбуждению.

5.2.8. Опросник нервно-психического напряжения.

Инструкция: Заполните правую часть бланка, отмечая знаком те строки, содержание которых соответствует особенностям Вашего состояния в настоящее время.

1. Фамилия, имя, отчество _____
2. Пол _____
3. Возраст _____
4. Вид деятельности (работа, ожидание экзамена, процедуры и др.)

5. Профессиональная принадлежность _____

Номер признака	Характер признака	Отметка испытуемого
1	2	3
1	<p>Наличие физического дискомфорта:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) Полное отсутствие каких-либо неприятных физических ощущений; б) имеют место незначительные неприятные ощущения, не мешающие работе (не причиняющее беспокойства); в) наличие многочисленных, разнообразных неприятных ощущений, причиняющих беспокойство, мешающих работе, деятельности. 	
2	<p>Наличие болевых ощущений:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) полное отсутствие каких-либо болей; б) болевые ощущения появляются лишь изредка, быстро исчезают и не мешают работе; в) имеют место постоянные болевые ощущения, серьезно беспокоящие и мешающие работе. 	
3	<p>Температурные ощущения:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) отсутствие каких-либо изменений в ощущении температуры тела; б) ощущение тепла, повышения температуры тела; в) ощущение похолодания конечностей, чувство «озноба». 	
4	<p>Состояние мышечного тонуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) обычный, неизменный мышечный тонус; б) умеренное повышение мышечного тонуса, чувство умеренного мышечного напряжения; в) значительное мышечное напряжение, дрожание рук, подергивание мышц лица, губ, век. 	
5	<p>Координация движений:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) обычная, неизменная координация движений; б) повышение двигательной активности, увеличение скорости, точности, ловкости, координированности движений во время работы, письма; в) снижение точности движений, нарушение координации, ухудшение подчерка, затруднения при выполнении мелких движений, требующих высокой точности. 	
6	<p>Двигательная активность в целом:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) обычная, неизменная двигательная активность; б) повышение двигательной активности, увеличение скорости и энергичности движений; в) резкое усиление общей двигательной активности, невозможность усидеть на одном месте, суетливость, постоянное стремление двигаться, ходить, изменять положение тела. 	
7	<p>Ощущения со стороны сердечно-сосудистой системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> а) отсутствие каких-либо неприятных ощущений со стороны сердца; б) ощущение усиления сердечной деятельности, не привлекающее особого внимания и не мешающее работе; 	

1	2	3
8	<p>в) наличие неприятных ощущений со стороны сердца — резкое сердцебиение, чувство сжатия в области сердца, покалывание, боли в области сердца.</p> <p>Ощущения и проявления со стороны желудочно-кишечного тракта:</p> <p>а) отсутствие каких-либо неприятных ощущений в животе;</p> <p>б) единичные, быстро проходящие, не мешающие работе ощущения в животе — подсасывание в подложечной области, чувство легкого голода;</p> <p>в) выраженные неприятные ощущения в животе — боли, снижение аппетита, подташнивание, чувство жажды.</p>	
9	<p>Проявления со стороны органов дыхания:</p> <p>а) отсутствие каких-либо ощущений;</p> <p>б) увеличение глубины и учащение дыхания — одышка, чувство недостаточности воздуха (вдоха) «комок в горле».</p>	
10	<p>Проявления со стороны выделительной системы:</p> <p>а) отсутствие каких-либо изменений;</p> <p>б) умеренная активизация выделительной функции — более частое, чем обычно, желание пользоваться туалетом при полном сохранении способности воздержаться (терпеть);</p> <p>в) резкое учащение позывов в туалет, трудность или невозможность воздержаться.</p>	
11	<p>Состояние потоотделения:</p> <p>а) обычное потоотделение, без каких-либо изменений;</p> <p>б) умеренное усиление потоотделения;</p> <p>в) появление обильного «холодного» пота.</p>	
12	<p>Состояние слизистой оболочки полости рта:</p> <p>а) обычное состояние, без каких-либо изменений;</p> <p>б) умеренное увеличение слюноотделения;</p> <p>в) ощущение сухости во рту.</p>	
13	<p>Окраска кожных покровов:</p> <p>а) обычная окраска кожи лица, рук, шеи;</p> <p>б) покраснение кожи лица, рук, шеи;</p> <p>в) побледнение кожи лица, рук, шеи, появление на коже «мраморного» (пятнистого) оттенка.</p>	
14	<p>Восприимчивость к внешним раздражениям, чувствительность:</p> <p>а) отсутствие каких-либо изменений, обычная чувствительность;</p> <p>б) умеренное повышение чувствительности, восприимчивости к внешним раздражениям, не отвлекающее от работы;</p> <p>в) резкое обострение чувствительности, отвлекаемость, фиксация на посторонних раздражителях.</p>	
15	<p>Чувство уверенности в себе, в своих силах:</p> <p>а) обычное состояние, отсутствие каких-либо изменений;</p> <p>б) повышение уверенности в себе, вера в успех;</p> <p>в) чувство неуверенности в себе, ожидание неудачи, провала.</p>	

1	2	3
16	<p>Настроение:</p> <p>а) обычное, неизменное настроение;</p> <p>б) приподнятое, повышенное настроение, чувство подъема, приятного удовлетворения деятельностью, работой;</p> <p>в) сниженное настроение, чувство подавленности.</p>	
17	<p>Особенности сна:</p> <p>а) нормальный, обычный сон;</p> <p>б) крепкий, освежающий сон накануне;</p> <p>в) беспокойный, с частыми пробуждениями и сновидениями сон в течение нескольких ночей, в том числе и накануне.</p>	
18	<p>Особенности эмоционального состояния в целом:</p> <p>а) отсутствие каких-либо изменений в сфере чувств и эмоций;</p> <p>б) чувство озабоченности, ответственности, появление «азарта», положительно окрашенной «злости»;</p> <p>в) чувство страха, паники, отчаяния.</p>	
19	<p>Помехоустойчивость:</p> <p>а) обычное состояние, без каких-либо изменений;</p> <p>б) повышение помехоустойчивости в работе, способность работать в условиях шума, других помех и отвлекающих раздражителей;</p> <p>в) значительное снижение помехоустойчивости, неспособность работать при наличии отвлекающих раздражителей.</p>	
20	<p>Особенности речи:</p> <p>а) обычная, неизменная речь;</p> <p>б) повышение речевой активности, увеличение громкости голоса, ускорение речи без ухудшения ее качества (грамотности, логичности);</p> <p>в) нарушения речи — появление длительных пауз, запинок, увеличение количества лишних слов, слишком тихая речь.</p>	
21	<p>Общая оценка психического состояния:</p> <p>а) обычное, неизменное состояние;</p> <p>б) состояние внутренней собранности, повышенной готовности к работе, подъем душевных сил, мобилизованность, высокий психический статус;</p> <p>в) чувство усталости, безразличности, рассеянности, несобранности, апатии, снижение психического тонуса.</p>	
22	<p>Особенности памяти:</p> <p>а) обычная, неизменная память;</p> <p>б) улучшение памяти, легко вспоминается то, что необходимо вспомнить в данный момент;</p> <p>в) ухудшение памяти.</p>	
23	<p>Особенности внимания:</p> <p>а) обычное внимание, без каких-либо изменений;</p> <p>б) улучшение способности к сосредоточению, отвлечение от посторонних дел;</p> <p>в) ухудшение внимания, неспособность сосредоточиться на выполняемой работе, отвлекаемость.</p>	
24	<p>Сообразительность:</p> <p>а) обычная сообразительность, без каких-либо изменений;</p>	

1	2	3
25	<p>б) повышение сообразительности, высокая находчивость;</p> <p>в) растерянность, ухудшение сообразительности.</p> <p>Умственная работоспособность:</p> <p>а) обычная умственная работоспособность;</p> <p>б) повышение умственной работоспособности;</p> <p>в) значительное снижение умственной работоспособности;</p> <p>в) значительное снижение умственной работоспособности, быстрая умственная утомляемость.</p>	
26	<p>Явления психического дискомфорта:</p> <p>а) отсутствие каких-либо неприятных ощущений и переживаний, связанных с психическим состоянием;</p> <p>б) единичные слабовыраженные изменения психического состояния, не мешающие работе и не причиняющие беспокойства, чувства психического дискомфорта;</p> <p>в) резко выраженные и многочисленные проявления психического дискомфорта, неприятное общее психическое состояние, ухудшение самочувствия, мешающее работе.</p>	
27	<p>Степень распространенности (генерализованности) признаков напряжения:</p> <p>а) единичные и слабовыраженные признаки напряжения, не привлекающие к себе внимания;</p> <p>б) отчетливые признаки напряжения, которые сопутствуют повышенной работоспособности и успешной деятельности;</p> <p>в) большое количество разнообразных неприятных проявлений нервно-психического напряжения, наблюдающихся со стороны многих органов и систем организма и существенно мешающих работе.</p>	
28	<p>Частота возникновения состояния напряжения:</p> <p>а) напряжение возникает очень редко;</p> <p>б) напряжение развивается очень часто, но только при наличии реально трудных ситуаций;</p> <p>в) напряжение развивается весьма часто и нередко в тех случаях, когда для него нет достаточных причин.</p>	
29	<p>Продолжительность состояния нервно-психического напряжения:</p> <p>а) напряжение продолжается очень короткий срок и полностью исчезает, как только миновала сложная ситуация;</p> <p>б) напряжение продолжается в течение всего периода пребывания в условиях сложной ситуации и выполнения работы;</p> <p>в) напряжение длится необычайно долго (несколько часов и более) и не прекращается даже после исчезновения трудной ситуации.</p>	
30	<p>Общая степень выраженности напряжения:</p> <p>а) полное отсутствие напряжения либо весьма слабая степень его;</p> <p>б) умеренно выраженное напряжение;</p> <p>в) резко выраженное, чрезмерно нервно-психическое напряжение.</p>	

Шкала нервно-психического напряжения (Т. А. Немчин, 1983) разработана с таким учетом, что опрос проводится, чтобы собрать жалобы и другие субъективные оценки испытуемых, которые позволят составить как можно более полноценную характеристику физического и психического дискомфорта, которое имеет место при нервно-психическом напряжении. Различная степень выраженности соматических и психических признаков у разных испытуемых позволила разделить каждый из пунктов опросника (30) на 3 степени выраженности: 1 — «слабо выраженных»; 2 — средняя степень выраженности и 3 — резко выражен, получившую условную оценку в очках, соответственно 1, 2 и 3 очка.

По содержанию опросника все признаки можно разделить на 3 группы утверждений:

I группа — отражает наличие физического дискомфорта и неприятных ощущений со стороны органов и систем;

II группа — утверждает наличие или отсутствие психического дискомфорта и жалоб со стороны нервно-психической сферы;

III группа — входят признаки, описывающие некоторые общие характеристики нервно-психического напряжения — частоту, продолжительность, генерализованность и степень выраженности этого состояния.

Справа от вопросов имеется графа — отметка испытуемого, после чего производится подсчет набранных очков. Минимальное количество очков — 30, когда испытуемый(ая) отрицает наличие каких-либо проявлений нервно-психического напряжения. Максимальное количество очков — 90, когда испытуемый испытывает максимальное нервно-психическое напряжение.

Глава VI. МЕТОД ПСИХОПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ

6.1. Принципы подготовки беременных к родам

Идея подготовки беременных к родам уходит в далекое прошлое отечественной науки.

Подготовка к родам как система сформировалась у нас в стране на основании предложений И. З. Вельвовского и соавт. (1950), К. И. Платонова и соавт. (1951). Психопрофилактическая подготовка беременных к родам должна охватывать широкий диапазон оттенков в нервно-психическом состоянии беременной женщины, а не ограничиваться только преодолением якобы сложившихся представлений о неизбежности болевых страданий во время родов.

Как известно, занятия физической культурой во время беременности подготавливают женщину к родам, повышают общий тонус организма и улучшают психофизическое состояние, улучшают функции сердечно-сосудистой системы, дыхательной, укреп-

ляется мышечная система, что важно для благоприятного течения родов (М. А. Петров-Маслаков, 1961; В. И. Алипов и др., 1984).

В Институте акушерства и гинекологии АМН СССР им. Д. О. Отта с 1955 г. внедрена физиопсихопрофилактическая подготовка беременных к родам. На основании многолетнего опыта разработаны основные принципы подготовки беременных к родам, особенно групп высокого риска (С. А. Ягунов, 1930; В. И. Алипов и др., 1986; В. В. Абрамченко и др., 1989).

Физиопсихопрофилактическая подготовка беременных к родам (ФППП) должна включать три компонента воздействия:

- 1) индивидуальные беседы, групповые беседы и лекции;
- 2) групповые занятия специальной гимнастикой под руководством методиста-инструктора и под контролем врача-акушера;
- 3) использование природных факторов (света, воздуха и воды) для укрепления здоровья и закаливания организма и применение средств физической терапии.

Врач и методист своей разъяснительной работой могут оказывать чрезвычайно большое влияние на создание у беременной благоприятного эмоционального настроения.

Беременные занимаются специальной гимнастикой в соответствующих костюмах. Перед занятиями проводятся врачебно-контрольное обследование. Групповые занятия проводятся с применением специальной гимнастикой 3 раза в неделю, продолжительностью 45—50 мин.

При необходимости выявить ответные реакции организма матери и плода на проведенное занятие непосредственно после него повторяются врачебно-контрольное обследование беременной, которое было проведено до занятия гимнастикой.

Занятия специальной гимнастикой могут начинаться как с ранних сроков беременности, так и в более поздние сроки беременности, не позднее, однако, 32—33 нед. беременности. Существенно учитывать, что независимо друг от друга, при каком сроке беременности начинаются занятия гимнастикой, необходимо строго соблюдать этапность, последовательность, системность и целенаправленность занятий.

Обучать беременную женщину надо очень многому, чтобы обеспечить ее сознательное отношение к беременности и активное участие в родах.

Физическое воспитание беременных женщин осуществляется во всех его разделах со строгим соблюдением основных дидактических принципов отечественной педагогики: сознательности и активности занимающихся, наглядности, системности и последовательности в обучении, постепенности в нарастании физических нагрузок, посильности, доступности в усвоении и выполнении, прочности усвоения.

Сообщение знаний, т. е. обучение являются основой для выработки у беременной сознательного отношения ко всем процессам,

происходящим в ее организме и в организме развивающегося внутриутробного плода.

Наглядность в обучении на занятиях специальной гимнастикой зависит от умения педагога-инструктора показать выполнение разучиваемых упражнений.

В дидактические принципы физического воспитания входят очень близко связанные между собой системность в занятиях, последовательность, постепенность нарастания нагрузок и регулярность занятий.

Новое должно разучиваться всегда на фоне старого, уже хорошо усвоенного.

Системность и последовательность при подготовке беременных к родам — важное условие для овладения как знаниями, так и двигательными навыками.

Соблюдать принцип системности — это значит располагать учебный материал в такой последовательности, которая помогает усвоению новых знаний, умений и навыков на основании предшествующего опыта.

Системность в обучении стоит в неразрывной связи с регулярностью посещений занятий: нерегулярные занятия с пропусками не обеспечивают последовательности ни в усвоении нужных занятий и знаний, ни в привитии двигательных навыков.

Доступность и посильность в выполнении обеспечиваются, во-первых, системностью и последовательностью в обучении, во-вторых, распределением занимающихся на соответствующие группы (срокам беременности, наличию сопутствующих заболеваний, адаптированности к занятиям физической культурой), и, в-третьих, знанием врачом и инструктором индивидуальных особенностей каждой занимающейся (состоянием здоровья и самочувствием на данный день, легкость усвоения нового и т. д.) и, соответственно с этим, индивидуализацией для каждой нагрузки на занятиях.

ФППП беременных к родам проводится поэтапно.

I этап. Ознакомление и обучение беременных выполнению движений по команде, построению, правильной осанке, дифференцированному (грудному, брюшному и смешанному) дыханию, напряжению и расслаблению отдельных мышечных групп, простому выполнению простых гимнастических упражнений, самоконтролю за частотой пульса, частотой и характером дыхания и за частотой шевеления плода.

II этап. Выработка двигательных навыков на выполнение простых гимнастических упражнений с напряжением и расслаблением мышц. Обучение беременных выполнению упражнений с преодолением трудностей (по амплитуде и координированности движения). Совершенствование дыхательной функции и координации дыхания с деятельностью скелетной мускулатуры путем легкого «дыхательных упражнений» от простого к сложному, от легкого к трудному.

III этап. Выработка двигательных навыков на выполнение упражнений в тех положениях тела, которые роженицам предстоит принять в родах. Обучению выполнения упражнений с напряжением одних мышечных групп и одновременно расслаблением других. Целенаправленность данных упражнений — развитие воли к преодолению трудностей и выработка навыков к напряжению отдельных мышечных групп без повышения тонуса мышечной системы в целом.

IV этап. Качественное совершенствование выполнения упражнений на координацию движений и на преодоление трудностей. Закрепление двигательных навыков без введения элементов новизны.

Продолжительность каждого из этапов зависит от сроков беременности, в котором были начаты занятия специальной гимнастикой.

При начале занятий с получением декретного отпуска каждый этап равен приблизительно двум неделям, при начале занятий в более ранние сроки беременности увеличивается в основном продолжительность II и III этапов.

Опыт занятий гимнастикой с беременными женщинами убедил нас в том, что для полного курса подготовки необходимо 15—20 занятий.

Необходимо также использовать оздоровительные факторы (воздух, солнечная радиация, вода) и разнообразные средства физической терапии в процессе подготовки беременных к родам. Проведение световоздушных ванн на естественном или искусственном пляже, в зоне микроклиматического комфорта при высокой ионизации воздуха отрицательными аэроионами позволяет сочетать одновременно воздействие на обнаженное тело беременной женщины воздуха, ультрафиолетовых лучей от рассеянной солнечной радиации (или от ртутно-кварцевых ламп) и отрицательно заряженных аэроионов.

Целесообразность применения во время беременности общих ультрафиолетовых облучений с профилактической целью является общепризнанной. Действие общих ультрафиолетовых облучений на организм беременной многогранно. Общее ультрафиолетовое облучение необходимо начинать с 1/2 биодозы, прибавляя по 1/4 биодозы с каждой последующей процедурой и доводится до 5 биодоз. Курс облучения составляет 15—20 процедур. При ранней явке на ФППП проводится 2 курса облучения.

При ФППП целесообразно использовать ионизированный воздух. Пограничное место между профилактическими и лечебными факторами физической терапии стоит в акушерстве аэроионизация и гидроаэроионизация. Гидроаэроионизация используется как закаливающая и укрепляющая процедура, может применяться при нарушениях сна, вегетоневрозах, утомлении. Процедуры отпускаются ежедневно или через день, продолжительностью 15 мин., 15—20 процедур на курс.

При ФППП обязательно используется наружное применение воды, а растирание кожи после водных процедур следует расценивать как самомассаж. Водными процедурами для применения во время беременности являются нисходящие дождевые и «пылевые» души, обливания, обтирания водой индифферентными температурами.

Соблюдение основных принципов физиопсихопрофилактики позволит избежать ряда осложнений в процессе беременности и родов у женщин групп высокого риска.

6.2. Методика проведения физиопсихопрофилактики

В течение беременности различают 5 фаз или периодов (С. А. Ягунов, 1938; В. И. Алипов и др., 1984, 1986).

I фаза — от начала беременности до 16 недель. Это период развития оплодотворенной яйцеклетки и органогенеза у плода. Связь плодного яйца с маткой в этой фазе очень непрочная, ввиду того, что плацента еще не сформирована. Беременная матка не выходит за пределы костного кольца таза. Беременные женщины легко утомляются, появляется повышенная потребность в сне. Нередко развиваются вегетоневрозы, сосудистая дистония, ранний токсикоз беременных. В данный период (фазу) беременности может легко прерваться при тяжелой физической работе, прыжках, сотрясениях тела, падениях.

Связанное с беременностью разрыхление суставных связок, хрящевых прослоек и синовиальных оболочек под воздействием гормона-релаксина, увеличивает подвижность всех суставных сочленений и амплитуду движения в суставах.

II фаза — от 16 до 24 недель. В этой фазе значительно увеличивается рост плода, заканчивается формирование его мышечной системы. С 18 недель женщина ощущает его движения, в 20 нед. аускультативно легко прослушивается сердцебиение плода. Исчезают явления раннего токсикоза. Самочувствие женщины, как правило, хорошее.

III фаза — от 24 до 32 недель. Наблюдается быстрый рост плода, значительно увеличиваются размеры беременной матки и вес ее. Центр тяжести тела беременной женщины перемещается кпереди, увеличивается поясничный лордоз, голова и плечи несколько отклоняются назад. Появляется «гордая осанка» беременной. Возрастает нагрузка на длинные мышцы спины, могут появиться боли в спине и поясничной области. Увеличение общей массы беременной может повести к развитию плоскостопия. Растущая матка начинает оттеснять кзади и кверху кишечные петли и сдавливать мочеточники, что затрудняет мочеиспускание и дефекацию.

IV фаза — от 32 до 36 недель. В этот период продолжается внутриутробное развитие плода. Дно матки к 36 неделям беременности достигает реберных дуг, ограничивает движение диа-

фрагмы, затрудняет дыхание. Сердце беременной принимает почти лежащее положение. Усиливаются обменные процессы, возрастает потребность в кислороде. В это время наиболее часто проявляются симптомы позднего токсикоза у ряда беременных.

V фаза — от 36 недель до родов. Завершается внутриутробное развитие плода. В организме матери создается доминанта родов.

Каждое занятие, «урок» гимнастики с беременными, во все фазы беременности и на всех этапах должен состоять из вводной части, основной и заключительной.

Вводная часть целенаправлена на «разминку», т. е. на последовательное вовлечение в деятельность всех мышечных групп туловища, шеи и конечностей при выполнении простейших привычных движений (ходьба, отведение, приведение и разведение рук, повороты головы и туловища) в их различном взаимодействии.

Деятельность скелетной мускулатуры неизбежно сопровождается усилением функции сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем, т. е. вовлечением их в деятельность в условиях повышенной физической нагрузки.

Гимнастические упражнения для беременных, особенно в основной части занятия, должны даваться в различных исходных положениях. «Исходным положением» называется то положение туловища и конечностей, из которого, а иногда и в котором, выполняется гимнастическое упражнение.

Основными исходными положениями тела, используемыми в гимнастике для беременных, являются: «стоя», «сидя», «лежа», «стоя на коленях»; вариантов этих основных исходных положений может быть очень много, в зависимости от положения конечностей и плоскости опоры, например, «стоя»: руки вдоль туловища, руки на поясе, руки в стороны на уровне плеч, руки назад в замок, опора рукой о неподвижный предмет, руки на плечах впереди стоящей, взявшись за руки и т. д. и т. п.; «сидя»: на стуле, на гимнастической скамейке, на полу и т. д.; «лежа»: на спине, на боку, лежа с приподнятыми нижними конечностями и т. д.

Положение туловища и конечностей во время выполнения упражнения создает различную степень нагрузки на опорно-двигательный аппарат, на органы кровообращения, на тонические мышечные рефлексы для удержания тела в равновесии. Например, выполнение упражнений в положении «лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями» создает наилучшие условия для устранения венозных застоев в нижних конечностях, а выполнение упражнений в положении «сидя верхом на гимнастической скамье» обеспечивает хорошую фиксацию таза при полном сохранении возможности движения туловищем, в целях воздействий на мышцы брюшного пресса и на длинные мышцы спины.

Кроме того, выполнение гимнастических упражнений в определенном положении тела адаптирует как мышечную систему,

так и внутренние органы к полноценному функционированию в данном положении даже при повышенных нагрузках.

В основной части занятия подбор упражнений должен иметь всегда определенно целенаправленный характер.

В каждое занятие для беременных должны быть включены:

1. Дыхательные упражнения, т. е. упражнения, способствующие, во-первых, развитию и укреплению мышц грудной клетки и диафрагмы, во-вторых, привитию навыков к правильному взаимосочетанию деятельности скелетной мускулатуры с глубоким, ритмичным дыханием (разведение рук — вдох, опускание — выдох; наклон корпуса вперед — выдох, выпрямление — вдох, приведение ног к животу — выдох, опускание — вдох и т. п.).

Дыхательные упражнения надлежит включать в каждое занятие от первого до последнего. Они могут и должны проводиться в любых исходных положениях (стоя, сидя, лежа, в коленно-локтевом и т. д.), но совершенно не обязательно в одном занятии давать их во всех исходных положениях.

На первом этапе занятий дыхательные упражнения даются по принципу обучения, самоконтроля, затем для выработки и закрепления навыков к глубокому ритмичному дыханию в сочетании с деятельностью скелетной мускулатуры в любых положениях тела.

В процессе выполнения упражнений методистам-инструкторам даются разъяснения и делаются напоминания, что именно таким должно быть дыхание во время схваток и в паузах между потугами. Таким образом, у беременных вырабатывается условно-рефлекторный стереотип сочетания глубокого спокойного дыхания с мышечной деятельностью. Это необходимо женщине для полноценной оксигенации ее крови и для достаточного снабжения кислородом ее внутриутробного плода не только в родах, но и на протяжении всей беременности при выполнении физической работы на производстве или в быту.

2. Упражнения для мышц плечевого пояса и грудной клетки, улучшают регионарное кровообращение и обмен веществ в молочных железах.

Наиболее эффективны упражнения для рук «по большой амплитуде». Упражнения должны выполняться в медленном или среднем темпе с постепенным увеличением нагрузки и числа повторений. Упражнения могут выполняться в положении стоя, во время ходьбы, сидя на стуле, гимнастической скамейке, на полу, у гимнастической стенки, а также в коленно-кистевом положении. Упражнения применяются во все фазы беременности, на всех этапах занятий.

3. Упражнения для укрепления передней брюшной стенки: прямых, поперечных, внутренних косых и наружных косых мышц живота. Упражнения для данных мышечных групп должны применяться во все фазы беременности на всех этапах занятия.

Полноценное функционирование мышц брюшного пресса во II периоде родов, в сочетании с навыком к длительной задержке дыхания на вдохе при замкнутой голосовой щели обеспечивает продуктивную потужную деятельность, снижает частоту слабости родовой деятельности во II периоде родов, а отсюда и частоту оперативных вмешательств.

Особенно отчетливо это выступает в отношении первородящих старше 30 лет (В. В. Абрамченко и др., 1989).

Упражнениями, способствующими развитию и укреплению прямых мышц живота являются: «наклоны корпуса вперед и назад», стоя или сидя на гимнастической скамье, «переход из положения лежа на спине в положение сидя», в зависимости от степени физического развития занимающихся, выполнение упражнения может быть облегчено опорой на ладони.

Упражнение для косых мышц живота: повороты корпуса и плечевого пояса вправо и влево при фиксированном тазе. Упражнения могут выполняться в любых положениях тела — стоя без опоры, стоя с опорой рукой о неподвижный предмет, сидя (на стуле, на полу, на гимнастической скамье), в коленно-локтевом положении, лежа на спине. Выбор исходного положения определяется состоянием здоровья беременной и фазой беременности: в положении сидя и лежа целесообразно давать данные упражнения беременным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, склонным к головокружениям, страдающим плоскостопием, варикозным расширением вен, отеками, в целях уменьшения для них в процессе занятия нагрузки на сердце и нижние конечности.

Упражнения с поворотами корпуса легко сочетаются с дыхательными упражнениями и упражнениями для верхних конечностей: отведение руки в сторону поворота или разведение рук на вдохе и опускание рук на выдохе.

Сочетание поворотов корпуса с упражнениями для верхних конечностей обеспечивает выработку координаций движений и переход в занятиях «от легкого к более трудному».

Упражнения для поперечных мышц живота: боковые наклоны туловища в положении стоя и сидя на стуле — «насос» (наклон — выдох, выпрямление корпуса — вдох).

4. Упражнения для улучшения крово- и лимфообращения и устранения застоев крови в нижних конечностях, в грудной, брюшной полости и в полости малого таза: прежде всего это дыхательные упражнения, в особенности сопряженные с глубокими экскурсиями диафрагмы, во-вторых, упражнения с разведением ног и с ротационными движениями ног в тазобедренных суставах (стоя, сидя, лежа), в процессе выполнения которых происходит сокращение и расслабление не только мышц нижних конечностей, но и внутритазовых мышц (внутренние запирательные и грушевидные).

Ритмичные сокращения и расслабления различных мышечных групп способствуют усилению венозного кровообращения; углуб-

ленное дыхание увеличивает присасывающее действие грудной клетки, (вдох способствует кровенаполнению сердца, выдох — опорожнению); экскурсии диафрагмы уменьшают венозные застои в печени.

При наличии у беременных пастозности, отечности или варикозной болезни целесообразно проводить «упражнения с разведением ног и ротационными движениями их в исходном положении лежа на спине, ноги приподняты на 4—5 рейку гимнастической стенки, опора на пятки; подобное положение само по себе улучшает отток крови и лимфы от нижних конечностей.

5. Упражнения для укрепления длинных мышц спины и увеличения гибкости позвоночника: «наклоны корпуса назад»; «гребля» (сидя на гимнастической скамейке); «подъемы таза» и упражнения в коленно-кистевом положении.

6. Упражнения для профилактики и лечения плоскостопия, к возникновению которого у женщин во второй половине беременности предрасполагает значительное увеличение массы тела и изменение центра тяжести, в сочетании с разрыхлением связочного аппарата и хрящей суставных сочленений стоп.

Упражнения заключаются в ходьбе на носках, пятках, наружных сводах стоп, с подогнутыми пальцами, захватывании пальцами стоп носка, лежащего на полу, и удержание его на весу, одновременно возможно выполнение нижними конечностями простейших гимнастических упражнений (приведение, отведение, разведение ног, сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах и т. п.). Эти упражнения выполняются в исходных положениях сидя на стуле или сидя на гимнастической скамейке.

7. Упражнения для мышц тазового дна: «приседания» (стоя у гимнастической стенки, опора руками о рейку на уровне локтей; стоя в кругу взявшись за руки); «широкое разведение коленей при сомкнутых стопах» (сидя на полу, на гимнастической скамейке, лежа на полу); «отведение ноги с помощью руки» (стоя, опора рукой о рейку гимнастической стенки); «высокий подъем ноги на рейку гимнастической стенки», усложнение данного упражнения — одновременный наклон корпуса вперед; «ходьба с выпадами».

8. Упражнения на сокращение (напряжение) мышц должны обязательно чередоваться с упражнениями на расслабление.

Во время расслабления улучшается крово-лимфообращение в расслабленных мышцах и окружающих тканях, улучшаются трофические процессы, лучше эвакуируются продукты обмена веществ, накопившиеся за время работы.

Во время родов меньше произвольно расслаблять скелетную мускулатуру в паузах между схватками и потугами приобретает для женщины особенно большое значение, т. к. это замедляет развитие у нее утомления и способствует более совершенной сократительной деятельности отдохнувших мышц.

Упражнения на расслабление мышц верхних конечностей, шеи и плечевого пояса могут даваться в исходном положении стоя и сидя; расслабление мышц нижних конечностей стоя может приводиться только по очереди для каждой ноги — «потряхивание»; расслабление всех мышечных групп туловища и конечностей может быть осуществлено только лежа.

Произвольным расслаблением скелетной мускулатуры до обучения владеют очень немногие женщины. Овладение этим навыком многим дается нелегко, снижение подвижности корковых процессов особенно затрудняет произвольное расслабление.

9. Упражнения на координацию движения и на внимание целенаправлены на совершенствование течения тормозно-возбудительных процессов в центральной нервной системе. Примером могут служить «контрастные упражнения» напряжением одних мышечных групп при одновременном расслаблении других: широкое разведение коленей при сомкнутых стопах и одновременно выполнение «волна» верхними конечностями; ходьба с притопыванием и хлопками в ладоши по заданию и т. д.

10. Упражнения на преодоление трудностей. К числу этих упражнений могут быть отнесены: а) все упражнения с максимально возможной амплитудой движения в суставах, т. к. выполнение их сопряжено с преодолением трудностей; б) «контрастные» упражнения (напряжение одних мышечных групп, с одновременным расслаблением других); в) упражнения на скорость и координацию движения для мелких мышечных групп: быстрая пронация и супинация ладоней вытянутых рук с одновременным медленным постепенным разведением и сведением рук.

11. Упражнения для приобретения беременными женщинами навыков на выполнение некоторых движений и на принятие определенных положений тела в родах: лежа на спине подъемы таза с опорой на стопы и лопатки; сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах и притягивание их к животу при одновременном максимально возможном разведении стоп; «иммитация потуг с задержками дыхания, но без натуживания». Данные упражнения следует начинать с 32-х недель беременности и вырабатывать к ним у беременных двигательный стереотип до самых родов; выполнение их должно обязательно сопровождаться разъяснениями врача и методиста о родовом акте, его периодах, поведении роженицы во II периоде, и значении овладения выполнением данных упражнений для более быстрого и благоприятного течения родов.

Заключительная часть занятия должна состоять из простейших упражнений типа обычных движений, не требующих для их выполнения ни преодоления трудностей, ни концентрации внимания: ходьба прогулочным шагом с различными положениями рук (вдоль туловища, на поясе, за спиной); ходьба с глубоким дыханием и разведением рук; ходьба с палкой под лопатками (при

необходимости выправления осанки); упражнения на расслабление мышц шеи, плечевого пояса и верхних конечностей.

Специфической особенностью гимнастики является возможность дозирования двигательной нагрузки: облегчение путем расчленения отдельных упражнений и разучивания их по частям, овладение на занятии лишь одной частью упражнения, а по мере приобретения навыков выполнения простейших упражнений, широкое использование комбинаций из отдельных упражнений с нарастающей сложностью по трудности выполнения.

Дозировка нагрузки осуществляется также за счет увеличения числа повторений при выполнении каждого упражнения, «плотности» занятия, т. е. процентным отношением времени фактического выполнения упражнения к занятию в целом.

Малая плотность занятия — 8—12%, средняя до 25—30%, высокая плотность свыше 30% способствует выработке выносливости. Применяемая нами плотность в занятиях равна 25—30% на I и II этапах и до 40—50% на III и IV.

Рекомендуя в гимнастике для беременных определенные методические требования, указывая на необходимость целенаправленного включения в занятия ряда видов упражнений с расположением их по степени возрастающей трудности выполнения, мы, отнюдь не пропагандируем догматический комплекс упражнений на каждый этап занятий и на каждую фазу беременности.

Для здоровых беременных женщин степень нагрузки в занятиях, интенсивность нарастания нагрузок, скорость перехода от легкого к трудному лимитируются, в основном, физическим развитием занимающихся, степенью их адаптации к выполнению физических упражнений, скоростью усвоения преподаваемого материала и регулируются врачом и методистом в процессе занятий.

Инструктор-методист должен следить за самочувствием, состоянием и реакциями организма матери и ее внутриутробного плода (наблюдение за частотой сердцебиения плода и шевеления плода до и после каждого занятия, за сократительной активностью матки), за применяемыми физическими нагрузками.

6.3. Дифференцированная физиопсихопрофилактическая подготовка беременных к родам групп высокого риска

Дифференцированная физиопсихопрофилактическая подготовка беременных к родам по принципу физического воспитания является дальнейшим развитием и усовершенствованием физической и психопрофилактической подготовки.

Дифференцированная подготовка целенаправлена на повышение эффективности подготовки к родам не только здоровых женщин, но и имеющих сопутствующие заболевания, отклонения от нормы в физическом развитии, осложненную беременность, которые не требуют госпитализации, но дают высокий процент ослож-

нений в течение беременности и в родах (первородящие 30 лет и старше, ожирение, артериальная гипотония, ранее перенесенные воспалительные заболевания внутренних половых органов, варикозное расширение вен нижних конечностей и др.).

Специфика подготовки к родам определяется особенностями состояния организма беременных, используется взаимосочетание методов и методик воздействия уже разработанных, апробированных, рекомендуемых в лечебной физической культуре к использованию в комплексном лечении данных больных вне беременности.

Дифференцировка в подготовке касается всех ее звеньев: приемов педагогического воздействия, характера психопрофилактических бесед, выбора средств физической терапии (виды процедур, их продолжительность, температура и т. д.). Особенности в занятиях специальной гимнастикой заключаются не столько в выборе упражнений, сколько в характере их выполнения (плотность нагрузок в занятиях, число повторений, темп выполнения упражнений, выбор исходных положений).

Подготовка беременных, нуждающихся в дифференцированной подготовке к родам, может осуществляться не в индивидуальном порядке, а по группам 8—10 человек, амбулаторно в женских консультациях, поликлиниках, районных кабинетах лечебной физической культуры.

6.3.1. Первородящие старшего возраста.

Нами (В. В. Абрамченко, К. А. Разина, Н. А. Кадлец, Е. П. Ступина, 1989) детально изучены особенности течения беременности и родов у первородящих старшего возраста, прошедших физиопсихопрофилактическую подготовку. Принципы физиопсихопрофилактической подготовки беременных групп высокого риска к родам и методика проведения этой подготовки описана ранее (В. И. Алипов, В. В. Абрамченко, К. А. Разина, 1986). Проведен тщательный клинический анализ течения беременности и родов у 400 женщин старшего возраста, которые прошли физиопсихопрофилактическую подготовку в ИАГ АМН СССР. Контрольную группу составили 100 первородящих старшего возраста без указанной подготовки.

По возрасту первородящие в основной и контрольной группах распределялись следующим образом: 30—35 лет соответственно $77 \pm 2,1$ и $85 \pm 3,6\%$ ($p > 0,05$), 36—40 лет — $19,5 \pm 2$ и $10 \pm 3\%$ ($p < 0,01$), 41 год и старше — $3,5 \pm 0,9$ и $5 \pm 2,2\%$ ($p > 0,05$).

Первобеременных было соответственно $50,2 \pm 2,5$ и $51 \pm 5\%$ ($p > 0,05$), повторнобеременных — $49,8 \pm 2,5$ и $49 \pm 5\%$ ($p > 0,05$).

Отягощенный акушерский анамнез отмечен в 2,5 раза чаще в основной группе, чем в контрольной, а профвредность, напротив, была выше в контрольной. Угроза прерывания беременности в первой и второй половине беременности одинаково часто встречалась в основной и контрольной группах — соответственно у $27 \pm 2,2\%$ и $23 \pm 4,2\%$ ($p > 0,05$). Эти данные показывают, что ФППП

по методике, разработанной в ИАГ АМН СССР, не приводит к увеличению угрозы прерывания беременности, что в известной степени может говорить об адекватности физических нагрузок у беременных. Это обстоятельство имеет важное значение, так как в современных исследованиях немецкого ученого Zahn (1984), который использовал наружную гистерографию у 102 здоровых беременных женщин до и после физических упражнений, обнаружил, что частота сокращений матки после физических упражнений увеличивается.

Следует отметить, что занятия ФППП без применения каких-либо медикаментозных средств приводят к уменьшению частоты отеков беременных до $29 \pm 3,3\%$ в основной группе против $43 \pm 5\%$ в контрольной ($p < 0,05$), идентичная закономерность отмечена и в отношении нефропатии — $9 \pm 1,4$ и $22 \pm 4,1\%$ ($p < 0,01$). Таким образом, ФППП у первородящих старшего возраста приводит к значительному уменьшению частоты позднего токсикоза беременных.

Из сопутствующих экстрагенитальных заболеваний наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой патологии, заболевания органов дыхания и гинекологические заболевания.

Анализ течения родов показал, что своевременные роды в основной и контрольной группах встречались с одинаковой частотой: $94 \pm 1,2$ и $90 \pm 3\%$ ($p > 0,05$), так же как и преждевременные роды — $4,7 \pm 1,1$ и $7 \pm 2,6$ ($p > 0,05$), и запоздалые роды — $1,3 \pm 0,6$ и $3 \pm 1,7\%$ ($p > 0,05$).

Из осложнений родового акта следует отметить, что нефропатия в родах в основной группе по сравнению с контрольной отмечалась значительно реже — $6,6 \pm 1,2\%$ против $35,0 \pm 4,8\%$ ($p < 0,01$). В то же время гипертония в родах, преждевременная отслойка плаценты, преждевременное и раннее отхождение околоплодных вод, неправильное вставление головки плода одинаково часто наблюдались в обеих сравниваемых группах. В то же время отмечено уменьшение количества рождения крупных плодов — $6,5 \pm 1,2\%$ против $20 \pm 4\%$ в контроле ($p < 0,01$). Симптомы нарушения жизнедеятельности плода в основной группе были в 3 раза реже, чем в контрольной группе, — соответственно у $14 \pm 1,7$ и $42 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$).

Слабость родовой деятельности одинаково часто наблюдалась в обеих группах — $47,5 \pm 2,5$ и $53,7 \pm 4,9\%$ ($p > 0,05$). Продолжительность безводного промежутка времени составила в основной группе 6 ч 45 мин ± 25 мин против 9 ч 20 мин ± 30 мин в контроле ($p < 0,05$).

Отмечено также уменьшение общей продолжительности родов в основной группе по сравнению с контрольной — соответственно 10 ч 35 мин ± 27 мин против 12 ч 30 мин ± 35 мин ($p < 0,05$). Существенно также, что общая продолжительность родов в группе рожениц со слабостью родовой деятельности была меньше, чем

в контрольной группе, — соответственно 11 ч 30 мин \pm 26 мин и 15 ч 20 мин \pm 31 мин ($p < 0,05$).

Очень важным показателем при определении динамики родов является скорость раскрытия маточного зева. Так, скорость раскрытия зева матки при различных степенях ее раскрытия колебалась от 0,3 см/ч при раскрытии маточного зева до (2—4 см); 1 см до 0,93 см/ч при раскрытии маточного зева на 2—4 см; 1,38 см/ч при раскрытии маточного зева на 5—7 см и 1,42 см/ч при раскрытии маточного зева на 8—10 см. У рожениц со слабостью родовой деятельности (с применением хинин-окситоцина по схеме, принятой в ИАГ АМН СССР) эти показатели были соответственно 0,47, 0,95, 0,93 и 1,32 см/ч.

Эти данные показывают, что у рожениц, прошедших ФППП к родам, раскрытие маточного зева как без применения родостимуляции, так и на ее фоне идет значительно быстрее, чем в контрольных исследованиях.

Оперативное родоразрешение путем кесарева сечения произведено в основной группе у $11,6 \pm 1,6\%$ беременных против $22 \pm 4,1\%$ в контроле ($p < 0,05$). Также статистически достоверно реже применялись родоразрешающие операции: наложение акушерских щипцов — соответственно у $3,5 \pm 0,9$ и $10 \pm 3,3\%$ ($p < 0,05$). Наложение вакуум-экстрактора использовалось одинаково часто — $0,5 \pm 0,4$ и $0,98 \pm 0,4\%$ ($p > 0,05$). Травматизм мягких родовых путей, за исключением разрывов стенок влагалища, одинаково часто встречался в обеих группах.

При детальном анализе величины кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах отмечено достоверное уменьшение количества женщин, имеющих кровопотерю до 300 мл, — соответственно 80 ± 2 и $67 \pm 4,7\%$ ($p < 0,05$), а также 550—800 мл — соответственно $2,4 \pm 0,8$ и $15 \pm 3,6\%$ ($p < 0,01$). Не выявлено различий в количестве женщин с величиной кровопотери 350—500 мл: $17,2 \pm 1,9$ и $15 \pm 3,6\%$ ($p > 0,05$), 850—1000 мл — $0,4 \pm 0,3$ и $1 \pm 1\%$ ($p > 0,05$) и более 1000 мл — $0,2 \pm 0,1$ и $1 \pm 1\%$ ($p > 0,05$).

Не выявлено статистически достоверных различий в течении послеродового периода.

Анализ перинатальной смертности показал, что в основной группе у 2 женщин роды закончились мертворождением: у одной из-за плацентарной недостаточности наступила антенатальная смерть плода, а во втором случае у плода оказался порок центральной нервной системы, несовместимый с жизнью, — анэнцефалия. Таким образом, редуцированная (1 случай антенатальной гибели) является самой низкой по сравнению с контролем и данными литературы. Следует отметить более высокие оценки при рождении у детей по шкале Апгар в основной группе. Так, с оценкой по шкале Апгар 9—7 баллов родились $97,6 \pm 0,8\%$ против $91,9 \pm 2,7\%$ в контроле ($p < 0,05$). Частота рождения детей в асфиксии с оценкой состояния по шкале Апгар 5 баллов и ниже

была почти в 4 раза ниже, чем в контрольной группе: $2,4 \pm 0,8$ и $8,1 \pm 2,7\%$ ($p < 0,05$).

По полу, массе, длине новорожденные дети не различались в обеих группах. Течение периода новорожденности не различалось в обеих группах.

Таким образом, изучение особенностей течения беременности и родов у первородящих старшего возраста, подготовленных ФППП методом, позволяет считать, что этот метод дает возможность значительно снизить частоту позднего токсикоза при беременности и в родах, снизить частоту рождения детей с большой массой (более 4000 г), частоту (в 3 раза по сравнению с контролем) угрожающей и начавшейся асфиксии плода, частоту оперативного родоразрешения, снизить общую продолжительность родов, объем кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах и значительно снизить перинатальную смертность и заболеваемость.

Важно учитывать выявленные нами характерные особенности их состояния и физического развития:

1. Наличие возбужденного, тревожного нервно-психического состояния; острое желание иметь ребенка, страх перед возможностью его потери в родах, страх перед родами, бессонница, тревожный сон.

2. Проявление в организме возрастных инволюционных изменений: нарушение скорости восприятия, усвоения, замедленная выработка двигательных навыков, стереотипа движения, недостаточная координация движения, ограничение подвижности в суставных сочленениях, в частности, в тазобедренных.

3. Повышенная восприимчивость и обидчивость к замечаниям и шуткам.

4. Вегетоневрозы с нарушениями периферического кровообращения.

5. Нарушение обмена веществ.

6. Значительная частота наличия сопутствующих заболеваний.

7. Одновременно с возможным наличием указанных отклонений от нормы в общем состоянии у первородящих старше 30 лет, у них отмечается очень хорошая выносливость.

Одной из основных задач врача и методиста при подготовке к родам беременных данной группы является создание у них благоприятного эмоционального фона, уверенности в благополучном течении и исходе беременности и родов. Транквилизаторами должны быть не медикаменты, а слово врача и методиста.

Образ жизни, двигательный режим и указания по занятиям элементами спорта не отличаются от рекомендуемых для здоровых молодых беременных женщин (при отсутствии противопоказаний со стороны сопутствующих заболеваний).

В занятиях специальной гимнастикой обязательна наглядность обучения, помощь инструктора неправильно выполняющим упражнения.

Разучивание более сложных упражнений в начале в медленном, а иногда в очень медленном темпе, и по частям до усвоения правильного выполнения упражнения и выработки у каждой занимающейся двигательного навыка, только после этого ускорения темпа до показанного и взаимосочетание движений. Включение в занятия значительного числа упражнений с возможно большим отведением и разведением бедер из различных исходных положений.

В занятиях гимнастикой методист-инструктор никогда не должен копировать неправильное выполнение упражнений, дискоординацию движения. Внимание занимающихся центрируется на достижениях, это создает у них уверенность в их силах, в возможности для них преодолеть трудности.

Из факторов природы подлежат широкому использованию световоздушные ванны, аэроионизация, гидропроцедуры (воздействие на вегетативную нервную систему), общие ультрафиолетовые облучения должны назначаться врачом с обязательным учетом возможных противопоказаний к их применению.

6.3.2. Беременные, страдающие ожирением.

Характерные особенности их состояния здоровья: 1) избыточная масса; 2) нарушение процессов обмена веществ; 3) нередко наличие заболеваний различных органов и систем организма, явившиеся причиной ожирения или возникшие в итоге ожирения; 4) нарушение функции внешнего дыхания (поверхностное, асинхронное, дискоординированное — вдох грудью при одновременном диафрагмальном выдохе); 5) склонность к гипоксии и к гипоксемии; 6) замедленное течение тормозно-возбудительных процессов в центральной нервной системе; 7) склонность к сосудистым дистониям (гипертонии, гипотонии); 8) нарушение рационального питания; 9) склонность к развитию поздних токсикозов беременных; 10) рождение крупных детей с массой 4000 г и выше.

Каждая беременная, страдающая ожирением, подлежит до начала подготовки тщательному врачебному обследованию, в целях выяснения этиологии и патогенеза возникновения у нее ожирения и выяснения наличия заболеваний других органов и систем.

В проводимых беседах врач и методист-инструктор должны настоятельно вырабатывать у беременных сознание, что успех подготовки в значительной степени зависит от их активного участия в ней и систематического, неуклонного соблюдения режима и всех рекомендуемых мероприятий.

Образ жизни и двигательный режим: нахождение возможно большее время на открытом, чистом воздухе в сочетании с активным двигательным режимом и выполнением сильной физической работы, очень желательны плавание и прогулки на лыжах (до 36 недель беременности). Сон зимой с открытой форточкой, а летом, желательно, на открытом воздухе.

В занятиях специальной гимнастикой обращение особого внимания на совершенствование функции внешнего дыхания, систематическая работа над сочетанием глубокого ритмичного дыхания с деятельностью скелетной мускулатуры. Включение в занятия упражнений для мелких мышечных групп конечностей, выполняемых в быстром темпе, и самомассажа.

Кроме занятий специальной гимнастикой рекомендуется выполнение утренней «зарядки» и участие в производственной гимнастике. Беременные женщины, страдающие ожирением, должны систематически принимать световоздушные ванны (в обнаженном состоянии) по типу закаливания и гидропроцедуры (пылевые, дождевые и циркулярные души) по жаропонижающей схеме. Рекомендуется аэроионизация и пребывание на воде (поездки на пароходе, катанье на лодке).

6.3.3. Артериальная гипотония беременных.

Характерные особенности их состояния: 1) пониженное артериальное давление (не выше 100/60 мм рт. ст.); 2) быстрая утомляемость; 3) пониженная выносливость; 4) лабильность вазомоторной реакции, склонность к сосудистым дистониям; 5) лабильность и неустойчивость частоты сердечных сокращений (ЧСС), склонность к тахикардии; 6) частые головные боли; 7) головокружения; 8) тревожный сон; 9) вялость и апатичность; 10) относительно слабо выраженное чувство материнства.

В беседах врача и методиста беременным даются разъяснения о неблагоприятном влиянии утомления на организм матери и ее внутриутробный плод. Указывается на то, что нарушение рационального (индивидуально указанного режима) может повести к возникновению позднего токсикоза беременных и к преждевременным родам. В задачи бесед входит развитие и укрепление чувства материнства и повышение эмоционального тонуса.

Для страдающих артериальной гипотонией необходима более строгая регламентация образа жизни, ограничение бытовых, производственных и двигательных нагрузок, по сравнению с другими группами беременных, обязательный удлиненный сон с полным удовлетворением потребности в нем.

Рекомендуются прогулки за город без больших двигательных нагрузок, допустимо катанье на коньках — скольжение. Желательно пребывание за городом в период декретного отпуска.

В групповых занятиях гимнастикой меньшая плотность нагрузки. Строгое соблюдение чередования упражнений на напряжение с упражнениями на расслабление и дыхательными; использование меньшего числа упражнений на внимание и координацию движений. Обязательная, но умеренная эмоциональная насыщенность занятий. Строгая системность и последовательность нарастания нагрузок в занятиях для адаптации всех органов и систем организма к полноценному функционированию в условиях

усиленной нервно-мышечной деятельности без возникновения переутомления.

Беременным, страдающим артериальной гипотонией, показаны общие ультрафиолетовые облучения, аэроионизация и гидропроцедуры (теплой и индифферентной температуры).

6.3.4. Беременные с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов.

Для данной группы беременных характерно:

1. Отсутствие субъективных жалоб.
2. Склонность к самопроизвольным выкидышам и преждевременным родам.

3. Высокий процент аномалий прикрепления плаценты.

Особенности подготовки к родам состоят в следующем:

1. Значительное ограничение двигательного режима в ранние сроки беременности. Абсолютно противопоказаны занятия, включающие элементы спорта, купание в естественных водоемах. Спортсменкам следует прекратить тренировки и участие в соревнованиях.

2. С 14-недельного срока беременности занятия специальной гимнастикой по типу лечебной. В основном дыхательные упражнения и упражнения, улучшающие крово- и лимфообращение в органах малого таза и маточно-плацентарное кровообращение.

3. При появлении первых признаков угрожающего прерывания беременности немедленная госпитализация в стационар.

4. После стойкой ликвидации угрозы прерывания беременности, продолжение ФППП к родам в специальной группе.

5. Беременным, в анамнезе которых ранее перенесенные воспалительные заболевания внутренних половых органов, показаны общие световоздушные ванны и ультрафиолетовые облучения в световом кабинете или аэрофотарии, гидропроцедуры, но водой теплой или индифферентной температуры, гидроаэроионизация, оксигенотерапия.

6.3.5. Варикозная болезнь у беременных.

Характерными особенностями общего состояния беременных с варикозной болезнью являются:

1. Неполноценность сосудистой системы.
2. Флебэктазии, вследствие растяжения венозной системы.
3. Застой крови в узлах расширенных вен.
4. Боли в нижних конечностях и нарушение их функции.
5. Аномалии прикрепления плаценты и преждевременная отслойка ее.

6. Частые и значительные послеродовые и ранние послеродовые кровотечения.

Особенности подготовки к родам данной группы беременных: разъяснение беременным особенностей гемодинамики и ее нару-

шений при варикозном расширении вен. Выработка сознательного отношения ко всем мероприятиям по улучшению гемодинамики.

1. Устранение в быту и на производстве значительных нагрузок на нижние конечности.

2. Обязательный отдых лежа на спине с приподнятыми нижними конечностями (на 30—35 см) 3—4 раза в сутки по 10—15 мин, стопы должны быть на опоре (валик дивана, подушка).

Продолжительность ходьбы при прогулках сокращается, а главная ходьба должна носить интервальный характер, чередуясь с отдыхом сидя.

3. Улучшение гемодинамики в организме в целом, в нижних конечностях, в полости малого таза и в брюшной полости достигается, главным образом, занятиями гимнастикой, которая отличается следующими особенностями:

а) широко используются упражнения, способствующие мобилизации экстракардиальных факторов кровообращения — дыхательные упражнения, которые вызывают ритмичные колебания внутригрудного и внутрибрюшного давления и устраняют венозный стаз в грудной и брюшной полости;

б) упражнения для мышечных групп туловища и конечностей даются с большой амплитудой движения в суставах, в целях улучшения периферического крово- и лимфообращения;

в) значительное число упражнений дается в разгрузочных исходных положениях (сидя, лежа, лежа с приподнятыми нижними конечностями);

г) широко используются упражнения с отведением и разведением бедер и рациональными движениями нижних конечностей, т. к. в выполнении данных движений участвуют внутритазовые мышцы (внутренние запирающие и грушевидные), ритмичные сокращения и расслабления которых улучшают крово- и лимфообращение в полости малого таза;

д) в исходных положениях «стоя» даются только динамические упражнения, в которых напряжение мышц и сдавление сосудов неминуемо чередуются с расслаблением мышц и кровенаполнением сосудов;

е) строго противопоказаны статические нагрузки на нижние конечности, в особенности упражнения с опорой на одну из ног;

ж) женщинам, систематически носящим давящие чулки, рекомендуется проводить в них занятия и гимнастикой (В. К. Добровольский, 1974).

Снятие чулок, у адаптированных к их ношению, вызывает, по нашим наблюдениям, быстро наступающее и резко выраженное набухание вен, сопровождающееся возникновением чувства тяжести, а иногда и болевых ощущений;

з) кроме занятий гимнастикой, рекомендуется плавание (обеспечивает тонизирующее влияние воды на кровеносные сосуды и улучшение гемодинамики) и прогулки на лыжах (до 36 недель беременности), допустимы только тем беременным, которые

раньше занимались данным видом спорта. При ходьбе на лыжах ритмичное чередование сокращений мышц ног и рук способствует усилению кровообращения, в частности венозной гемодинамики.

Из средств физиотерапии рекомендуется применять общие ультрафиолетовые облучения и световоздушные ванны с целью закаливания, дарсонвализацию по ходу венозных сосудов.

6.3.6. Подготовка к родам беременных с прочими экстрагенитальными заболеваниями и отклонениями от нормы в состоянии здоровья.

Эти состояния или не требуют выделения в специальные группы, или подлежат подготовке с объединением их в группы, состоящие из 3—6 человек (пороки сердца, гипертоническая болезнь I—II стадии, миокардитический кардиосклероз с НК — I степени, нейроциркуляторная дистония и др.).

По клинической картине эти беременные имеют много общего со страдающими артериальной гипотонией: быстрая утомляемость, пониженная работоспособность, большая чувствительность к переменам метеорологических условий, расстройства сна, эмоциональная лабильность, головные боли.

Подготовка к родам данных беременных ведется нами идентично подготовке беременных, страдающих артериальной гипотонией.

Во всех группах во второй половине беременности особое внимание уделяется: укреплению мышц брюшного пресса, длинных мышц спины и мышц нижних конечностей (косвенное воздействие на связочный аппарат и мускулатуру матки), формированию двигательных навыков, подготавливающих к предстоящим родам (подъем таза, обучение потугам без натуживания, произвольное расслабление мускулатуры).

Степень нагрузки в занятиях, интенсивность ее нарастания, скорость перехода от легкого к трудному определяется в основном физическим развитием, адаптацией к выполнению упражнений и регулируется методистом-инструктором и врачом в процессе занятий. Продолжительность занятия-урока обычная — 45—50 мин.

6.4. Физические факторы в системе физиопсихопрофилактики

6.4.1. Физическое воспитание беременных, цели, задачи, средства.

Физическое воспитание целенаправлено на совершенствование физического развития, укрепление здоровья и развитие морально-волевых качеств людей.

Правильная организация физического воспитания, с учетом пола, возраста, здоровья и периода жизни людей, предусматривает знание и использование всех новейших достижений смежных дисциплин (анатомии, физиологии, гигиены, педагогики, психологии и соответствующих отраслей клинической медицины — педи-

атрии, терапии, геронтологии, хирургии, ортопедии, акушерства и гинекологии и т. д.).

Беременность, как физиологический период жизни женщины, требует выделения в ее физическом воспитании специального раздела «физическое воспитание беременных женщин», в котором задачи и выбор средств обуславливается особенностями состояния и функциональными сдвигами, происходящими в организме женщины во время беременности.

Современной биологией и медициной научно установлено наличие теснейшей взаимосвязи между организмом матери и плода, возможность влияния на плод воздействиями через мать.

Поэтому подготовка беременных к родам имеет в виду влияние проводимых мероприятий не только на мать, но и на внутриутробный плод и ставит своей целью содействовать не только благоприятному течению беременности и родов, но и полноценному внутриутробному развитию плода, повышению сопротивляемости его организма воздействиям неблагоприятных факторов внешней среды и этим снижению перинатальной смертности и заболеваемости.

Вынашивание плода и родовой акт предъявляют требование к усиленному функционированию в эти периоды всех органов и систем организма женщины и к более сложной координационной деятельности ее центральной нервной системы, обеспечивающей их слаженное полноценное функционирование.

В связи с этим подготовка беременных к родам должна быть всесторонней, касающейся, непосредственно или опосредованно, всех систем и жизненно важных функций организма. Ее первоочередными задачами являются:

1. Регулирование течения тормозно-возбудительных процессов в центральной нервной системе и ее высшем отделе — коре головного мозга.

2. Создание у беременных благоприятного эмоционального фона, уверенности в благополучном течении и исходе беременности и родов.

3. Возможное совершенствование физического развития матери.

4. Укрепление здоровья и закаливание ее организма.

5. Выработка у беременной сознательного отношения к родам, путем сообщения ей необходимых знаний по физиологии течения беременности, родов и послеродового периода.

6. Обучение правилам личной гигиены женщины в периоде беременности, в послеродовом периоде и уходу за новорожденным.

7. Выработка у беременной необходимых двигательных навыков для экономного расходования сил в родах.

8. Развитие морально-волевых качеств, необходимых женщине для успешного преодоления известных трудностей в родах.

9. Выработка чувства коллективизма.

Физическое воспитание содержит в себе те средства и методы медико-педагогического воздействия, которые в отношении беременных женщин могут обеспечить выполнение вышеперечисленных требований, которые представляют собой взаимосочетание физической и психопрофилактической подготовки к родам.

Средствами физического воспитания, подлежащими использованию при подготовке беременных женщин к родам, являются: 1) регламентация образа жизни, режима дня и двигательного режима; 2) привитие навыков личной гигиены; 3) проведение индивидуальных и групповых бесед для сообщения беременным женщинам необходимых им знаний из физиологии и медицины; 4) занятия специальной гимнастикой под руководством методиста-инструктора и под контролем врача; 5) использование факторов природы (солнца, воздуха и воды) и средств физиотерапии для укрепления здоровья и закаливания организма; 6) занятия (показанными для беременных и индивидуально допустимыми), элементами некоторых видов спорта — плавание, загородные прогулки пешком и на лыжах, катанье на коньках.

6.4.2. Общие положения по подготовке беременных к родам по принципу физического воспитания.

Воспитание, в том числе и физическое, советская педагогика теснейшим образом связывает с обучением: единство обучения и воспитания — один из ее важнейших принципов.

Обучение — педагогический процесс, в результате которого учащийся овладевает знаниями, умением, навыками — общими или специальными, повышает уровень своего интеллектуального развития, формирует свое мировоззрение. Поэтому в процессе обучения задачи воспитания должны непрерывно находиться в сфере внимания педагога.

Обучение и воспитание беременных женщин при подготовке их к родам должны осуществлять врач-акушер и методист-инструктор по физической культуре.

Обучить беременную женщину необходимо разнопланово, чтобы обеспечить ее сознательное отношение к беременности и активное участие в родах.

Кроме того в процессе подготовки к родам у беременной должны быть выработаны двигательные навыки для приема положений, необходимых ей в родах и в раннем послеродовом периоде, должно воспитываться чувство бодрости, оптимизма, уверенности в своих силах, должны развиваться воля, настойчивость в достижении поставленной цели, упорство в преодолении трудностей, стоящих на пути к ее достижению. Осуществляется это преимущественно на занятиях специальной гимнастикой и лишь частично на теоретических занятиях.

Физическое воспитание беременных женщин осуществляется во всех его разделах со строгим соблюдением основных дидакти-

ческих принципов отечественной педагогики: сознательности и активности занимающихся, наглядности, системности и последовательности в обучении, постепенности в нарастании физических нагрузок, посильности, доступности в усвоении и выполнении, прочности усвоения.

Сообщение знаний, т. е. обучение, является основой для выработки у беременной сознательного отношения ко всем процессам, происходящим в ее организме и в организме внутриутробного плода (В. И. Алипов, В. В. Абрамченко, К. А. Разина, 1986).

Не сообщив беременной знаний, не проверив, насколько прочно и правильно она усвоила их, невозможно надеяться на то, что она действительно повседневно и строго будет соблюдать назначенный ей режим, выполнять требования личной гигиены, питания, двигательного режима. Без привития знаний невозможно требовать от женщины сознательного отношения к родам, дисциплинированного поведения и активного участия в процессе родоразрешения.

Сознательность и активность достигается разъяснением занимающимся целей, задач и используемых средств.

Наглядность в обучении на теоретических занятиях может обеспечиваться показом рисунков, муляжей, фотоснимков, диапозитивов, киносценариев и т. п., на занятиях же специальной гимнастикой наглядность обучения зависит от умения педагога показать выполнение разучиваемых упражнений, владение им самим техникой выполнения физических упражнений. Педагогическое мастерство и высококачественные двигательные навыки дают возможность педагогу физического воспитания на высоком уровне выполнять требование отечественной педагогики о наглядности обучения и создают ему авторитет у занимающихся.

В дидактические принципы физического воспитания входят и очень близко связанные между собой системность в занятиях, последовательность, постепенность нарастания нагрузок и регулярность занятий. Новое должно разучиваться всегда на фоне старого, уже хорошо усвоенного.

Системность и последовательность при подготовке беременных к родам — важное условие для овладения как знаниями, так и двигательными навыками. Соблюдать принцип систематичности — это значит располагать учебный материал в такой последовательности, которая помогает усвоению новых знаний, умений и навыков на основании предшествующего опыта.

Системность в обучении состоит в неразрывной связи с регулярностью посещения занятий: нерегулярные занятия не обеспечивают последовательности ни в усвоении нужных знаний, ни в привитии двигательных навыков. Доступность и посильность в усвоении и выполнении обеспечиваются, во-первых, системностью и последовательностью в обучении, постепенностью нарастания трудностей в занятиях, во-вторых, распределением занимающихся на соответствующие группы (по возрасту, срокам бе-

ременности, адаптированности к занятиям физической культурой, по наличию сопутствующих заболеваний, например, артериальной гипертонии или артериальной гипотонии и т. д.) и, в-третьих, знанием врачом и методистом-инструктором индивидуальных особенностей каждой занимающейся и, соответственно с этим, индивидуализацией для каждой нагрузки в занятиях.

Прочность усвоения имеет в физическом воспитании особенно большое значение в тех случаях, в которых необходима выработка навыка, стереотипа, автоматизма, закрепления образовавшихся условно-рефлекторных связей. В процессе подготовки беременных к родам это в полной мере относится к привитию беременным навыков к произвольному напряжению и расслаблению различных мышечных групп, к координации дыхания с деятельностью скелетной мускулатуры. Прочность усвоения обеспечивается повторением.

Нарушению условно-рефлекторных связей и дискоординации выработанных двигательных стереотипов в значительной мере способствует утомление. Это особенно твердо должны помнить акушеры, ведущие роды, и учитывать возможность развития у роженицы физиологического утомления в родах даже при небольшой их продолжительности. В частности, следует учесть, что это может иметь место в случаях начала родовой деятельности в поздние и вечерние часы и ночные часы, когда у каждого человека уже начинает проявляться физиологическое суточное утомление и появляется потребность в сне.

В число основных дидактических принципов физического воспитания входит эмоциональная насыщенность занятий. Это является крайне важным и при подготовке беременных к родам, занятия должны доставлять радость, удовольствие, увлекать занимающихся.

В процессе подготовки беременных к родам целенаправленно создается благоприятная эмоциональная обстановка на теоретических и практических занятиях. Врачом и методистом развивается у беременных чувство бодрости, оптимизма, уверенности в своих силах; способствуют этому хорошее самочувствие беременных и нахождение их в дружном, сплоченном коллективе беременных женщин.

Все вышеперечисленные дидактические принципы отечественного физического воспитания являются теснейшим образом взаимосвязанными и пронизывают собою все разделы подготовки беременных к родам. Подготовка беременных к родам, конечно, не заменяет и ни в коем случае не должна подменять акушерских мероприятий, применяемых в отношении беременных с профилактическими или лечебными целями, в особенности при наличии акушерской патологии, отягощенного акушерского анамнеза, или сопутствующих заболеваний у беременных.

Одновременно с этим следует обязательно учитывать то, что подготовка, создавая у беременных благоприятный эмоцио-

нальный фон, прививая им двигательные навыки и адаптируя сердечно-сосудистую и дыхательную систему к полноценному функционированию в условиях повышенных физических нагрузок (в той или иной степени абсолютно неизбежных в родах, даже при условии выключения потужной деятельности), облегчает акушеру его задачу довести беременность и роды до благоприятного исхода для матери и плода у женщин с сопутствующими заболеваниями.

Регламентация образа жизни и режима дня, являясь одним из средств физического воспитания, входит в число первоочередных задач подготовки беременных к родам.

Трудность заключается при этом не только и не столько в том, чтобы дать женщине правильные указания, сколько в том, чтобы убедить ее в необходимости строгого повседневного соблюдения указываемого ей режима, в интересах сохранения ее собственного здоровья и полноценного внутриутробного развития ее будущего ребенка.

В регламентацию режима дня беременной женщины входит в первую очередь удовлетворение в потребности в сне, которая у подавляющего большинства женщин во время беременности значительно превосходит обычную норму 7—8 ч и доходит до 12—14 ч в сутки.

Обусловливается это тем, что беременность, с первых же дней ее развития, сопровождается возникновением ряда гормональных и нейро-гуморальных сдвигов в организме женщины, требующих перестройки жизнедеятельности всех органов и систем ее организма, а следовательно и усиления координационной деятельности центральной нервной системы.

При беременности отмечается более легкое развитие утомляемости и значительное увеличение у них потребности в сне: «на ходу готова спать», «спала бы все время». Сочетание недосыпания с воздействием неблагоприятных факторов внешней среды часто сопровождается осложненным течением беременности и родов (поздний токсикоз беременных, аномалии родовой деятельности и др.).

К сожалению, врачи женских консультаций нередко не фиксируют должным образом внимание беременных на вопросе о вреде для них недосыпания, или сами беременные упорно игнорируют указания врачей. Свою потребность в сне удовлетворяют далеко не все женщины. В ранние сроки беременности погрешности в удовлетворении потребности организма в сне имеют место у подавляющего большинства женщин.

Забота о спокойном нервно-психическом состоянии беременной и об отсутствии у нее переутомления является одной из первоочередных задач подготовки для благоприятного течения и исхода беременности и родов.

Здоровые беременные женщины могут продолжать свою обычную, привычную для них трудовую деятельность, при условии

отсутствия в ней профессиональных вредностей, о чем обязательно должен осведомиться врач-акушер при первой же явке беременной в женскую консультацию и принять своевременно меры по охране здоровья матери и ее будущего ребенка. Возможность для беременной совмещения труда с удлиненным сном и надлежным отдыхом должна быть отрегулирована врачом путем рациональной регламентации режима дня.

Регламентация двигательного режима беременных должна исходить из данных врачебно-контрольных обследований (срок и течение беременности, состояние здоровья, характер трудовой деятельности, степень адаптации к занятиям физической культурой и спортом).

Прогулки (ходьба пешком) должны занимать у беременной 1,5—2 ч ежедневно. Для работающих на воздухе, особенно если работа связана с ходьбой, длительность прогулок может быть сокращена до 30 мин перед сном. Прогулки и пребывание на воздухе — это те средства физической культуры, которые ранее всех прочих были рекомендованы передовыми акушерами-гинекологами XVIII и XIX столетия для включения в рациональный двигательный режим беременных. Прогулки не должны вызывать утомления, поэтому продолжительность ходьбы и ее чередование с отдыхом должны регулироваться самочувствием беременной, степенью ее адаптации к ходьбе, а главным состоянием ее здоровья: наличие сердечно-сосудистых расстройств и отеков должно резко ограничивать ходьбу без сокращения времени пребывания беременной на воздухе.

В период родового декретного отпуска, а при наличии варикозной болезни и в более ранние сроки беременности, рекомендуется несколько раз в день кратковременный (10—15 мин) отдых с приподнятыми нижними конечностями.

Утренней «зарядкой», гимнастикой на производстве могут заниматься до получения родового отпуска все здоровые беременные женщины, при условии исключения упражнений, вызывающих сотрясение тела, резкие колебания внутрибрюшного давления, затруднение дыхания: бег, прыжки, соскоки, подъемы рук над головой, резкие и глубокие круговые движения туловища. Гимнастика на производстве относится к видам «активного отдыха», в процессе которого происходит переключение деятельности с одних мышечно-нервных элементов на другие, что значительно способствует восстановлению работоспособности утомленных мышц и нервных центров.

Женщинам, систематически занимавшимся до беременности теми или иными видами спорта, могут быть разрешены до 35—36 нед. беременности некоторые из его элементов, например, лыжницам — прогулки на лыжах на ровной местности, конькобежцам — катание на коньках на малолюдных катках — скольжение, женщинам-пловцам — плавание в зимних бассейнах и

в открытых проточных водоемах на мелких местах вблизи берега, при условии достаточно теплой температуры воды.

Все вышеуказанные виды спорта сочетают в себе пребывание на воздухе с достаточно интенсивной мышечной деятельностью, что в свою очередь способствует улучшению крово-лимфообращения, устранению венозных застоев, улучшению оксигенации крови, повышению процессов обмена веществ в организме.

Приступать беременным к освоению новых для них видов спорта не рекомендуется ни при каких сроках беременности.

Категорически запрещается всем беременным женщинам, включая спортсменок-разрядниц, во все сроки беременности занятия спортивной гимнастикой, слалом, прыжками в воду, т. е. всеми теми видами спорта, которые связаны с прыжками, соскоками и инверсным положением тела. Спортсменкам-разрядницам всех спортивных специальностей и всех разрядов строго запрещается с первых же дней беременности участие в соревнованиях и тренировочных занятиях для подготовки к ним, так как то и другое нередко обуславливает возникновение отклонений от нормы в имплантации, плацентации и полноценном развитии плода.

Занятия специальной гимнастикой являются обязательной частью рациональной подготовки беременных к родам.

Гимнастика для беременных — выполнение беременными женщинами специально подобранных физических упражнений, допустимых и показанных для выполнения именно во время беременности.

Гимнастика — одно из основных средств физического воспитания, т. к. она дает возможность строгой дозировки двигательной нагрузки по силе, скорости, амплитуде, направлению движения, выборочного воздействия на определенные мышечные группы и суставные сочленения, преимущественного развития отдельных физических качеств — силы, выносливости, ловкости и т. д.

Однако на решение каких бы то ни было частных задач не были направлены занятия гимнастикой, они обязательно способствуют улучшению общего физического развития и совершенствованию координационной деятельности центральной нервной системы.

Раздражения, испытываемые проприорецепторами, в процессе выполнения физических упражнений передаются по проводящим путям в соответствующие нервные центры, приводя их в состояние возбуждения.

Вначале разучивания даже простого гимнастического упражнения имеет место значительная иррадиация возбуждения в коре головного мозга, вследствие чего при выполнении упражнения вовлекается ряд мышечных групп, не участвующих в выполнении необходимого движения, являющихся иногда даже мышцами-антагонистами. Постепенно в центральной нервной системе иррадиация возбуждения заменяется концентрацией, мышцы, не участвующие в выполнении движения, перестают вовлекаться в дея-

тельность, формируется координированный «двигательный навык», т. е. выполнение действия уже не требует специальной концентрации на этом внимания, выполняется как бы автоматически.

Это обеспечивает возможность выработки у женщин еще в периоде беременности динамического стереотипа на правильное выполнение в родах необходимых движений и приема определенных положений тела. Нервно-мышечная деятельность требует усиленного кровоснабжения работающих мышечных групп и неминуемо сопровождается усилением процессов обмена веществ в организме. Осуществляется это путем усиленного функционирования сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем: расширение кровеносных сосудов в действующих органах, перераспределение крови в организме, усиление и учащение сокращений сердца, усиление вентиляции легких (путем учащения и углубления дыхания), усиление перспирации кожи и потоотделения. Таким образом, при выполнении физических упражнений ведущая роль принадлежит нервной и мышечной системам.

Систематическое обучение беременных в процессе занятий специальной гимнастикой, глубокому ритмичному дыханию во время мышечной деятельности, разъяснения и регулярные напоминания методиста-инструктора о том, что именно таким должно быть дыхание в родах во время схваток, обеспечивает выработку у беременных навыка к правильному, глубокому, ритмичному дыханию в родах для предупреждения развития гипоксемии.

Физические упражнения можно расценивать как «цепные условные двигательные рефлексы». Формированию условно-рефлекторных связей в значительной мере способствуют воздействия на первую и вторую сигнальные системы, которые имеют место как в процессе обучения выполнению физических упражнений, так и в процессе формирования двигательных навыков и динамических стереотипов.

Активация деятельности и тренировка сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем совершенствуют их функциональные возможности, адаптируют их к усиленному функционированию в условиях выполнения значительных физических нагрузок, к числу которых может быть отнесена и родовая деятельность.

Занятия беременных женщин специальной гимнастикой с целенаправленным подбором гимнастических упражнений обеспечивает не только образование и совершенствование условно-рефлекторных связей, но и способствует укреплению соответствующих мышечных групп (брюшного пресса, внутритазовых, диафрагмы, мышц грудной клетки), устранению венозных застоев, улучшению крово-лимфообращения во всех органах и тканях, улучшению трофических процессов.

Совершенствование деятельности дыхательной и сердечно-сосудистой систем обеспечивает полноценную оксигенацию крови

матери и предупреждает возникновение и развитие нарушений в жизнедеятельности плода вследствие гипоксии.

Выполнение гимнастических упражнений при групповых занятиях сопряжено с необходимостью четкого и немедленного выполнения команды, т. е. распоряжения педагога, что в значительной мере способствует выработке у беременных дисциплинированности и навыков к немедленному выполнению распоряжения врача или акушерки в родах.

Занятия гимнастикой способствуют развитию у беременных волевых качеств, настойчивости в преодолении трудностей для достижения поставленной цели. Еще И. М. Сеченов указывал, что «развитие воли возможно только в деятельности, создавая такие условия, которые были бы связаны с необходимостью преодоления препятствий и трудностей — воспитание стремления к достижению поставленных целей».

Лекции и беседы врача-акушера и методиста-инструктора оказывают свое воздействие на вторую сигнальную систему беременных. И это является основным путем для сообщения беременной особых знаний, без которых невозможна выработка у женщины сознательного отношения к беременности и родам, достижение наиболее рационального поведения и активного участия в родах.

Кроме того, беседы и лекции являются тем основным путем, необходимым для установления контакта с беременными женщинами, доверия к врачу, устранения страха из-за болей и за судьбу ребенка, которые имеются у 1/3 женщин (А. Б. Кречетов, В. В. Абрамченко, 1967). Врач и методист-инструктор своей разъяснительной работой могут оказывать чрезвычайно большое влияние на создание у беременной благоприятного эмоционального настроения. Число бесед, лекций необходимо довести до 16—20. Каждая лекция-беседа должна занимать 30—45 мин и состоять из двух частей: лекция-демонстрация с разъяснениями и ответы на вопросы. Для демонстрации используются рисунки, фотоснимки, муляжи. Лекции-беседы должны проводиться 1—2 раза в неделю.

В случаях поздней первичной явки беременной в женскую консультацию число бесед должно быть сокращено за счет исключения тех бесед, которые относятся к уже прошедшим периодам беременности и которые могут быть проведены в раннем послеродовом периоде.

Приобретение знаний повышает уровень интеллектуального развития, обуславливает возможность выработки новых условно-рефлекторных связей, расширяет круг возможных воздействий через вторую сигнальную систему.

Физическую культуру и физическое воспитание необходимо расценивать не только как фактор укрепления здоровья, но и как средство повышения интеллектуального развития, как источник

жизнерадости, бодрости, высокой физической и умственной работоспособности.

Групповое проведение всех основных мероприятий (занятий специальной гимнастикой, лекций, бесед врача, методиста-инструктора) относится к средствам педагогического воздействия при подготовке беременных к родам. При этом педагог воздействует на воспитуемых не только непосредственно, но и через коллектив. Каждый обучающийся, находясь в коллективе, считается с его мнением и оценкой.

Групповая подготовка к родам вырабатывает у беременных умение держать себя в коллективе, чувство уважения, сочувствия к другим, сглаживаются эгоистические черты характера, что особенно важно для дисциплинированного поведения женщины в родах.

Может быть рекомендована ниже следующая тематика бесед, лекций с беременными женщинами.

1. Индивидуальная беседа в процессе первичного обследования, целенаправленная на всестороннее ознакомление врача с беременной и на создание между ними должного контакта. Проводится данная беседа при первой явке беременной в женскую консультацию. Наиболее своевременно это при 6—7 недельной беременности.

2. Строение и функции женских половых органов; особенности женского таза; наружные половые органы; внутренние половые органы женщины; яичники как железы внутренней секреции и как органы, в которых происходит созревание женской яйцеклетки; менструальный цикл у женщин.

3. Зачатие и ранние стадии внутриутробного развития плода: женская яйцеклетка, сперматозоид, оплодотворение, деление яйцеклетки, имплантация, плацентация. Ранние признаки беременности.

4. Единство и целостность организма, координационная роль центральной нервной системы: центральная и периферическая нервная системы; понятие об экстрарецепторах, интерорецепторах и проприорецепторах и их значение в осуществлении связи организма с внешней средой; возбуждение и торможение; безусловные и условные рефлексы; навыки.

5. Изменения, происходящие в организме беременной женщины в I и II фазы беременности; гормональные сдвиги, вегетоневрозы, возможные в периоде беременности; размеры плода и беременной матки; увеличение подвижности суставных сочленений; прогрессивное нарастание потребности у беременной женщины в солях кальция и в витаминах.

6. Личная гигиена беременной женщины, гигиена кожи, наружных половых органов, уход за зубами, белье, платье и обувь для беременных, бандаж для беременных, подготовка грудных желез, половая жизнь во время беременности. Рациональное чередование труда и отдыха, понятие об активном отдыхе; сон, его

продолжительность и значение для благоприятного течения беременности. Деятельность кишечника и его регулирование.

7. Роль женской консультации в профилактике заболеваний беременной и в предупреждении возникновения осложнений в родах: значение всестороннего врачебно-контрольного обследования беременной; раннее выявление скрытых форм заболевания; своевременное проведение лечения; установление рационального режима в образе жизни беременной; выдача бюллетеней для получения дородового отпуска.

8. Средства физической культуры и их использование беременными женщинами для благоприятного течения беременности и родов: занятия гимнастикой (утренняя зарядка, гимнастика на производстве и специальная); элементы спорта, допустимые к использованию во время беременности (прогулки пешком и на лыжах, парное катание на коньках и плавание); пути использования факторов природы.

9. Питание во время беременности: количественный и качественный состав пищи, рекомендуемый беременным; «прихоти» беременных; понятие о белках, углеводах, жирах, минеральных солях, витаминах, как составных частях пищи; пищевые продукты, которых следует избегать беременным; подбор блюд, составление меню; влияние пищевого рациона на деятельность кишечника.

10. Изменения в организме матери и плода в III фазу беременности (24—32 нед. беременности); величина плода; размеры беременной матки; кровообращение матери и плода; затруднения функции органов мочевыделительной системы.

11. Права женщины-матери и ребенка в СССР. Участие женщин в трудовой, общественной, научной жизни страны, охрана труда беременных женщин, отпуска, предоставляемые женщинам по беременности и родам; почетные звания, ордена и медали многодетным матерям. Законодательство о браке, о правах женщины-матери на материальную помощь мужа. Права родителей на воспитание детей, присвоение фамилии ребенку. Государственные пособия на воспитание детей.

12. Дородовый отпуск и его рациональное использование: режим дня, отдых на лоне природы; физио-психопрофилактическая подготовка к родам; заготовление приданного для новорожденного; организация «детского уголка».

13. Изменения в организме беременной в IV фазу беременности (32—36 нед.) и в V (36—40 нед.); высота стояния беременной матки; ограничение дыхательной функции; важность полноценной оксигенации крови матери для благополучного течения беременности и нормального развития плода; профилактика декальцинации организма беременной и авитаминозов.

14. Приданное для новорожденного: пеленки, подгузники, распашонки, чепчики, косыночки, шапочки, одеяла, конвертики, кроватка, коляска, ванночка.

15. Предродовой период: вычисление срока предстоящих родов. Предвестники приближающихся родов — прелиминарные схватки, отхождение кристеллеровской пробки. Начало родов и показания к поступлению в родовспомогательное учреждение — схватки, отхождение вод, появление кровянистых выделений.

16. Роды: I период родов — раскрытие шейки матки, поведение роженицы в I периоде. Значение правильного дыхания для полноценной оксигенации крови, предупреждение возникновения раннего утомления, значение для этого полноценной оксигенации крови, активного отдыха, совершенного расслабления мышц после интенсивных схваток, самоконтроль роженицы за течением родовой деятельности.

17. Роды: II период — изгнание плода, потуги, их сущность, поведение роженицы в потугах и в паузах между ними, схема продвижения плода по родовым путям, выведение головки и плечиков, ознакомление беременных с командами акушерок и их значением для благоприятного течения родов. Что такое асфиксия плода и новорожденного ребенка и как ее можно предупредить. Понятие о III периоде родов.

18. Ранний послеродовой период: сокращения матки, лохии, лактация, рефлекторная связь матки с грудными железами, молоко и молоко, стул и мочеиспускание, послеродовая инфекция и пути предупреждения ее возникновения, важность для родильниц занятий специальной гимнастикой (восстановление осанки, походки, тургора и тонуса тканей брюшной стенки, профилактика возникновения «отвислого живота», опущений внутренних половых органов, загибов матки), личная гигиена женщины в послеродовом периоде, половая жизнь, постепенное возвращение женщины-матери к ее обычной трудовой и общественной деятельности.

19. Охрана здоровья ребенка в СССР: антенатальная охрана здоровья ребенка, забота о новорожденном, детские консультации, молочные кухни, рост числа специализированных детских лечебных учреждений. Дома отдыха матери и ребенка, дома ребенка, ясли, детские сады, интернаты, школы.

20. Вопросы и ответы: проверка врачом, насколько хорошо и правильно усвоено беременными все то, что сообщалось им в предшествующие беседы. Разъяснение врачом последних, возникающих у беременных и беспокоящих их недоумений и вопросов.

6.5. Метод аутогенной подготовки беременных к родам

Основной задачей подготовки беременных к родам является обучение направленности собственной нервной энергии на преодоление стрессового состояния и выполнение большого физического напряжения в родах. Одной из форм такой подготовки может явиться аутогенная тренировка.

Характерной особенностью этого метода психотерапии является то, что сам тренирующийся включается в психотерапевтическую работу при полном сохранении инициативы и самоконтроля, в то время как при других видах психотерапии больной зависит полностью от врача.

В акушерской практике аутогенную тренировку при подготовке беременных к родам применяли А. А. Мажбиц (1967), Г. Н. Балтурвин (1968), В. И. Грищенко и соавт. (1972) с положительным обезболивающим эффектом по данным Г. Н. Балтурвина (1968) до 99,13%.

Нами на протяжении ряда лет используется методика аутогенной тренировки в системе психопрофилактической подготовки беременных (А. В. Терещенков, 1974; М. А. Петров-Маслаков, В. В. Абрамченко, 1977; В. В. Абрамченко и др., 1984).

За рубежом элементами аутогенной тренировки при подготовке беременных к родам в той или иной форме пользуются многие авторы. В аутогенной тренировке заложены большие возможности психотерапевтического воздействия на психосоматическое состояние беременных с целью наиболее полноценной и всесторонней подготовки к родам. Нам представляется возможным применение аутогенной тренировки в акушерстве в 3 вариантах:

1) как форму психотерапевтического воздействия при некоторых сопутствующих или возникших при беременности заболеваниях (функциональных расстройствах нервной системы, начальных стадиях гипертонической болезни и др.);

2) как элемент в общей системе подготовки беременных к родам по методу психопрофилактической или физиопсихопрофилактической подготовки беременных к родам;

3) как самостоятельную форму подготовки беременных к родам.

Методика проведения занятий гетеротренинга с беременными. Аутогенная тренировка состоит из сочетания занятий под руководством врача, где разучивают упражнения и порядок их выполнения (гетеротренинг) и самостоятельных занятий дома (собственно аутотренинг).

Для проведения занятий формируют группы беременных. Наиболее целесообразно комплектовать группу из 5—10 человек. В такой группе есть возможность индивидуального контроля за выполнением упражнений, разработки индивидуальных форм самовнушения. Формированию группы предшествует индивидуальное знакомство с беременной, сбор анамнестических данных и оценки психосоматического статуса.

При первом знакомстве беременной кратко излагают суть аутогенной тренировки и решают вопрос о желании заниматься ею, так как это — одно из необходимых условий тренировки. При первой беседе назначают и подготовительные упражнения к курсу

аутотренинга (дыхательная гимнастика, упражнения в мышечном расслаблении).

Дыхательная гимнастика состоит в освоении ритмичного брюшного (диафрагмального) дыхания. Подготовительные упражнения в расслаблении лучше начинать с мышц конечностей. Для выработки навыка расслабления предлагают сначала напрячь мышцы, а затем их расслабить. Такое контрастное ощущение позволяет лучше понять смысл расслабления.

При формировании группы важно учитывать срок беременности (составлять группы с примерно одинаковым сроком беременности). Наиболее удобным сроком беременности следует считать беременность 28—32 нед. После формирования группы проводят вводную беседу в форме непринужденной дискуссии, в ходе которой выявляют наиболее активных пациенток. Во время вводной беседы разбирают вопрос, что такое аутогенная тренировка. Затем объясняется суть понятий «внушение», «самовнушение», «самоубеждение» и приводятся различные примеры самовнушения. Рассказать о вегетативной нервной системе, об известной автономности ее и возможности воздействия на вегетативную нервную систему.

Методика аутогенной тренировки в том и заключается, чтобы научиться сознательно управлять некоторыми вегетативными функциями, воздействовать на свое эмоциональное состояние. Отмечая наиболее характерные изменения во время беременности у данной группы беременных, следует объяснить механизм возникновения изменений и наметить пути преодоления их упражнениями аутотренинга.

Разбирают вопрос о произвольном воздействии на порог болевой чувствительности и приводят факты изменения болевых ощущений в состоянии аутогенного погружения, об изменениях противоболевой системы у беременной под влиянием аутогенной тренировки. Говорят о том, что занятия аутотренингом дают возможность научиться быстро восстанавливать свои силы, что очень полезно в родах, так как роды требуют большой затраты физических сил, помогают активно участвовать в процессе родов. Во время беседы с беременными подчеркивают, что результаты занятий во многом зависят от них самих, от их настойчивости и регулярности проведения самостоятельных занятий. Самостоятельные занятия рекомендуется проводить дважды в день (лучше всего утром, сразу после сна, и обязательно вечером, лежа в постели перед сном).

Обращают внимание на то, что навыки, приобретенные в период занятий аутотренингом, пригодятся и после родов, в повседневной жизни. Заканчивают вводную беседу краткими организационными указаниями, касающимися расписания занятий, их продолжительности и длительности всего курса. Продолжительность каждого занятия 25—30 мин. Продолжительность самостоятельных

домашних занятий 7—10 мин. Беременных предупреждают, что после каждого занятия они должны будут писать краткий отчет о занятии. Наиболее целесообразно проводить занятия гетеротренингом 2 раза в неделю. Весь курс рассчитан на 9—10 занятий.

Первое занятие. Перед занятием проводят краткую беседу в которой отмечают связь между мышечным тонусом и психическим состоянием. Для наглядности демонстрируют таблицу-схему проекции частей тела в двигательной зоне коры головного мозга (по Пенфилду). Объясняют, что каждая мышца тела представлена в коре головного мозга, но непропорционально большое место в корковом представительстве занимают мышцы лица и кисти. Научившись расслаблять мышцы лица и кисти, мы тем самым приобретаем возможность воздействовать на свое эмоциональное состояние, добиваясь покоя.

Целью первого занятия является проверка этого положения. Все те действия, которые подсказывает врач, беременные мысленно повторяют и добиваются их выполнения. Беременные занимают удобную позу в кресле. Если поза в течение занятия окажется неудобной, рекомендуют ее сменить. Желательно проводить занятия в глубоких мягких креслах с высоким изголовьем, не вызывая напряжения мышц шеи.

Занятия начинают с установления контроля над дыханием, которое должно быть спокойным, по возможности брюшным с несколько удлиненным плавным выдохом и небольшой паузой после выдоха. Затем предлагают расслабить мышцы лица, выполнив так называемую маску релаксации: расправить мышцы лба, брови поставить в нейтральное положение, веки опустить, фиксировать взгляд немного кнутри и книзу, язык мягко приложить к альвеолам верхних зубов, дать нижней челюсти слегка отвиснуть. В отдельности все это легко выполняется, но для того, чтобы получилось в целом, требуется большая концентрация внимания. Желательно в ходе занятия 2—3 раза проверить выполнение маски релаксации, для того, чтобы запомнить порядок выполнения ее и добиться большего эффекта. После этого предлагают расслабить мышцы затылка и шеи. Затем переходят к расслаблению мышц верхних конечностей. Обычно начинают с расслабления мышц правой руки (у правойшей). Для лучшего расслабления руки представляют свободно свисающими. Аналогичен порядок расслабления мышц нижних конечностей. После того, как беременные выполнили эту программу, им отводят время на то, чтобы проанализировать появившиеся ощущения, заполнить их. Им предлагают как бы посмотреть на себя со стороны и в том же порядке, как и при выполнении упражнений, проконтролировать все части тела, добиваясь максимального мышечного расслабления, обратив особое внимание на ощущения, которые появились в кистях рук и стопах ног. Заканчивают занятие активным выдохом из состояния мышечного расслабления. Для этого делают более глубокий вдох, напрягают мышцы и после несколько

усиленного выдоха открывают глаза. Для мобилизующей части занятия указания рекомендуется подавать императивным тоном. После окончания занятий можно проделать несколько движений руками.

Для объективного контроля за состоянием беременной целесообразно регистрировать показатели пульса и артериального давления до и после занятий. После окончания занятия заполняют протоколы-отчеты. В них освещают вопросы общего порядка (самочувствие в период занятия, техника выполнения маски релаксации, расслабление мышц конечностей, шевеление плода в период занятия). Особое внимание обращают на те ощущения, которые появились в руках и ногах. Объясняют, что самостоятельные занятия дома должны проходить в том же порядке, только вечером, занятия выполняют без заключительной мобилизующей части. Обычно после первого занятия в отчетах появляются указания на ощущение тяжести, тепла в руках и ногах, иногда чувства покалывания («ползания мурашек»), у некоторых субъективно усиливается ощущение шевеления плода.

Второе занятие. Занятие начинают с анализа результатов предыдущей тренировки и самостоятельных упражнений дома. Объясняют закономерность возникновения ощущений тяжести и тепла за счет расширения периферических сосудов. Зачитывают наиболее характерные отчеты.

Задачей второго занятия является закрепление навыков, которые были выработаны на первом занятии, достижение более ярких ощущений. Порядок и техника выполнения упражнений та же, что и на первом занятии, начав с установления контроля над дыханием, переходят к последовательному (поэтапному) расслаблению мышц в том же порядке, что и на первом занятии (от мышц лица до мышц ног). Особое внимание следует обратить на расслабление мышц промежности, нижних конечностей. После этого отводится время на анализ появившихся ощущений. На этом кончается первая часть занятий.

Вторая часть занятия состоит в преднамеренном усилении ощущений тяжести и тепла в руках и ногах. Для этого необходимо ярко представить себе эти ощущения, словесно сформулировать цель в виде самоприказа. Предлагается вслед за врачом мысленно повторять про себя: «Я хочу, чтобы мои руки и ноги стали тяжелыми и теплыми. Хочу, чтобы мои руки и ноги стали тяжелыми и теплыми. Мои руки и ноги стали тяжелыми и теплыми. Руки и ноги стали тяжелыми и теплыми. Руки и ноги тяжелые и теплые».

Таким путем, постепенно сокращая повторяемую фразу, от пожелания «Я очень хочу...» переходом к утверждению «Руки и ноги тяжелые и теплые!». После самоприказа беременные должны установить, как самоприказ повлиял на ощущения. Обычно он усиливает ощущения тяжести и тепла. В конце занятия дается возможность еще раз тщательно проанализировать все свои ощу-

щения, добиться ощущения максимального отдыха и телесного покоя. Мобилизующую часть занятия прodelывают так же, как и на предыдущем занятии. В отчетах, кроме предыдущих вопросов, освещают действие самоприказа. Напоминают, что до следующего занятия самостоятельные тренировки должны быть повторением того, что выполнили на этом занятии. В заключение беременных знакомят со схемой дыхательной гимнастики, которая будет введена на следующем занятии.

Третье занятие. В начале тренировки обсуждают результаты предыдущего занятия. Сообщают, что с третьего занятия вводят дыхательную гимнастику по той схеме, которая демонстрировалась на прошлом занятии. Дыхательная гимнастика состоит в произвольной регуляции продолжительности вдоха, выдоха и паузы после выдоха. Выполняют ее под счет врача. Условно дыхательную гимнастику можно разделить на 4 этапа:

Первый этап $\frac{3}{3} 2 \frac{3}{4} 2 \frac{3}{5} 2 \frac{3}{6} 2$.

Второй этап $\frac{4}{6} 2 \frac{4}{7} 2 \frac{4}{8} 2$.

Третий этап $\frac{5}{8} 2 \frac{6}{8} 2 \frac{7}{8} 2 \frac{8}{8}$.

Четвертый этап $\frac{7}{8} 3 \frac{6}{7} 3 \frac{5}{6} 3 \frac{4}{5} 2 \frac{3}{4} 2 \frac{3}{3} 2$.

Числитель — продолжительность вдоха, знаменатель — продолжительность выдоха, третий показатель — пауза после выдоха. Каждый счет приблизительно равен секунде. На первом этапе постепенно увеличивают продолжительность выдоха до тех пор, пока он не станет в 2 раза длиннее вдоха. Пауза после выдоха равна половине вдоха. На первом этапе несколько удлиняют вдох и паузу после выдоха. И на четвертом этапе дыхание постепенно возвращается к норме, а на третьем этапе удлиняют вдох и паузу после выдоха.

Во время дыхательной гимнастики дыхание должно оставаться по преимуществу брюшным и быть плавным. Следует предупредить, что счет в данной схеме ориентировочный, так как некоторым беременным будет трудно выдерживать его. Иногда требуется индивидуальная коррекция дыхательной гимнастики. К дыхательной гимнастике переходят после выполнения всех освоенных упражнений. Продолжительность дыхательной гимнастики около 4 мин. Порядок выполнения упражнений в целом не отличается от двух предыдущих занятий: тщательный самоконтроль, последовательное расслабление мышц, применение самоприказа. Особое внимание обращают на те ощущения, которые появились в результате дыхательной гимнастики. Заканчивают занятие, как и предыдущие, мобилизующей частью. По окончании занятия выполняют работу по заполнению отчета.

Четвертое занятие. При обсуждении результатов предыдущей тренировки подводят некоторые итоги занятий. Обычно к четвертому занятию большинство беременных способно вызывать заметные ощущения тепла в конечностях (при условии регулярных самостоятельных тренировок). В отчетах имеются данные о том, что беременные научились добиваться состояния отдыха во время тренировки. Указывают, что состояние, которое беременные научились вызывать, несколько особое. Это состояние — промежуточное между сном и бодрствованием, «предсон» и называют его состоянием «аутогенного погружения». Аутогенное погружение бывает различной глубины. Различают три фазы его. Первая фаза сопровождается ощущением тяжести, тепла, истомы во всем теле (ощущение «засыпающего тела при ясном сознании»). Вторая фаза характеризуется ощущением телесной легкости. Третья фаза аутогенного погружения ощущается как «отсутствие» тела. Аутогенное погружение является тем фоном, на котором разучиваются все последующие упражнения. Касаясь ощущений, которые вызвала на прошлом занятии дыхательная гимнастика, отмечают, что у некоторых беременных появилось ощущение тепла в животе. Это связано с тем, что при таком ритмичном брюшном дыхании производится как бы массаж органов брюшной полости и за счет усиления кровоснабжения появляется субъективное ощущение тепла.

На четвертом занятии повторяется несколько ускоренная программа предыдущего занятия, так как требуется меньше повторений и в заключении, после выполнения дыхательной гимнастики, предлагается формула самоприказа для вызывания ощущения тепла в животе: «Я очень хочу, чтобы мой живот прогрелся приятным глубинным теплом. Очень хочу, чтобы мой живот прогрелся приятным глубинным теплом. Мой живот прогрелся приятным глубинным теплом. Живот прогрелся приятным глубинным теплом. Живот прогрелся приятным теплом. Живот прогрелся!».

Построение формулы самоприказа принципиально такое же, как и при вызывании ощущения тепла в руках и ногах. Требуется не простое повторение формул, а эмоциональное переживание их. Заканчивают занятие обычным образом. В отчетах освещают вопросы относительно аутогенного погружения, фазы его, технику выполнения дыхательной гимнастики, действие самоприказа.

Пятое занятие. Начинают занятие с сообщения беременным о так называемой органотренировке, к которой они уже приступили, т. е. в дальнейшем на фоне аутогенного погружения можно научиться воздействовать на определенные органы. В частности, упражнения, выполняемые на последних двух занятиях, адресованы органам брюшной полости. На пятом занятии предлагают упражнение на регуляцию сердечной деятельности. Саму тренировку начинают с повторения уже освоенных упражнений. После того, как беременные достигнут состояния аутогенного по-

гружения, на что с каждой тренировкой уходит всем меньше времени, переходят к дыхательной гимнастике. Врач уже не диктует счет во время дыхательной гимнастики, она выполняется под собственный счет. Напоминают лишь периоды дыхательной гимнастики. Для самостоятельного выполнения дыхательной гимнастики отводится около 5 мин. После окончания ее беременные должны добиться ощущения тепла в животе. Затем переходят к разучиванию нового упражнения. Сосредоточив внимание на левой руке, надо представить ее свисающей и опускающейся в ручную ванночку с тепловатой водой. Уровень воды от кончиков пальцев постепенно поднимается до запястья. И дальше указывается, что вода постепенно разогревается от чуть теплой до приятно горячей. Для этого надо вспомнить соответствующие ощущения, так как в жизни каждой женщине приходится неоднократно их переживать. Беременной отводят время на то, чтобы эти ощущения проанализировать и установить, в какой части руки ощущения тепла наиболее яркие и не появилось ли ощущение тепла в левой половине грудной клетки. Обычно такие ощущения появляются. Заканчивают занятие, как обычно. В отчетах обращают внимание на то, что как удалось представить подсказанную ситуацию на наличие ощущения тепла в левой руке и левой половине грудной клетки. Сообщается, что ощущение тепла в левой руке сопровождается расширением коронарных сосудов сердца, что улучшает питание сердечной мышцы.

Шестое занятие. На шестом занятии предлагают другой вариант упражнения для сердца. Упражнение построено на представлении воображаемого движения (идеомоторного акта). Сначала выполняют обычную программу занятия, с той лишь разницей, что беременным с каждым занятием предоставляют все больше самостоятельности. О ранее освоенных упражнениях просто напоминают и отводят время на их выполнение. После выполнения обычной программы беременным предлагают представить, что в левой руке они держат теннисный мяч. И этот теннисный мяч по команде врача начинают мысленно сжимать в ритме дыхания. На вдохе мяч мысленно сжимают, на выдохе — отпускают. Затем темп воображаемого ускоряют, а ритм дыхания остается прежним. Воображаемые движения продолжают в течение 1,5—2 мин и по команде прекращают. Отводят время на анализ ощущений, появившихся в левой руке и левой половине грудной клетки после прекращения идеомоторного акта. Обычно появляются ощущения легкой мышечной усталости в левой руке и выраженного тепла с иррадиацией в левую половину грудной клетки. До следующего занятия во время самостоятельных тренировок беременным предлагают выполнять упражнение с мячом, для того, чтобы выбрать, какое из двух упражнений, предназначенных коронарным сосудам сердца, более эффективно.

Седьмое занятие. На этом занятии разучивают упражнение, предназначенное для воздействия на регуляцию ритма сер-

дечных сокращений. Для этого используют известную связь между ритмом дыхания и частотой сердечных сокращений. В начале занятия, как обычно, выполняют уже освоенные упражнения. Упражнение для коронарных сосудов сердца выполняют в одном из предложенных вариантов (мысленное упражнение с ванночкой или мячом) по выбору беременной. Затем, не выходя из состояния аутогенного погружения, надо ощутить движение воздуха через носовые ходы во время вдоха и выдоха, и постараться сохранить это ощущение на протяжении всего времени выполнения нового упражнения. После этого надо отрегулировать частоту дыхания по пульсу, т. е. так, чтобы продолжительность вдоха и выдоха соответствовала определенному количеству ударов пульса, например, три удара пульса на вдохе и три удара на выдохе. Для контроля за пульсом можно воспользоваться лучевой артерией, к чему беременные уже привыкли, так как на каждом занятии дважды самостоятельно измеряют частоту пульса. Можно контролировать пульс по височной артерии, для чего голову нужно положить на руку. Затем беременные начинают менять ритм дыхания, плавно учащая его, по-прежнему контролируя свой пульс. После достоверного учащения дыхания переходят к его плавному замедлению. Такое изменение частоты дыхания повторяют несколько раз. Если вместе с учащением дыхания учащается и пульс, можно говорить о прямой зависимости. Иногда бывает, что при учащении дыхания пульс замедляется (обратная зависимость). Обращают внимание на то, чего легче добиться: ускорения или замедления пульса. Чаще замедления пульса при выполнении этого упражнения добиться легче. Но в целом это упражнение наиболее трудное для выполнения из всех предыдущих. Заканчивают занятие, как и предыдущее, мобилизующей частью и заполнением отчетов.

Восьмое занятие. На этом занятии разучивают упражнение вызывания прохлады в области лба. Переходят к нему после выполнения обычной программы тренировки, которая состоит в достижении состояния релаксации, аутогенного погружения, выполнения дыхательной гимнастики и одного из вариантов упражнения для коронарных сосудов. После этого беременным предлагают сделать несколько вдохов через рот, ощутив прохладу вдыхаемого воздуха. Затем, перейдя на обычное носовое дыхание, это ощущение прохлады при вдохе сохраняется, особенно по контрасту с выдыхаемым воздухом. Фиксация внимания на этом температурном контрасте создает ощущение прохладного ветерка в верхней части лица, дыхание становится легким и свободным. Для большей яркости переживаемых ощущений их можно сравнить с ощущениями человека, сидящего в теплой ванне с холодным компрессом на лбу. Субъективно это ощущение обычно очень приятно. После выполнения этого упражнения возникает ощущение «отдохнувшего мозга», упражнение дает хороший транквилизирующий эффект. Дается время для анализа возникших

ощущений, занятия заканчивают выходом из состояния аутогенного погружения. В конце, как обычно, заполняют отчеты.

Девятое занятие. Надо считать, что во время предыдущих занятий беременные научились легко приводить себя в состояние аутогенного погружения и выполнять ряд приемов, улучшающих кровоснабжение матки, обмен веществ, развивать подвижность нервных процессов, повышать волевой тонус и уметь подавлять отрицательные эмоции.

Во время настоящего занятия надо научить беременную женщину отобрать из всего комплекса приемов аутогенной тренировки те упражнения, которыми ей целесообразно пользоваться во время родов. При этом надо разграничить два состояния: период раскрытия и период изгнания, и в каждом из них два момента — схватки (потуги) и паузы. В период раскрытия в момент схватки роженица должна прежде всего вести контроль за своим дыханием. Обучившись на занятиях менять глубину и ритм дыхания, она должна применить эти навыки в родах. В момент схватки дыхание должно оставаться брюшным и глубоким. Особое внимание надо обратить на необходимость сохранять его спокойным, но с удлинненным выдохом. Для контроля за дыханием можно рекомендовать такой прием — одну руку положить на живот и ею контролировать ритм дыхания.

При выраженной болезненности схваток следует рекомендовать проводить мысленный счет, согласованный с дыханием. А именно: после каждого дыхательного цикла (вдох — выдох — пауза), который обычно длится 5 с, эту цифру отнимают от общей продолжительности схватки, которая должна быть роженице известна (в среднем 35—40 с). Беременную нужно научить, чтобы она с наступлением схваток в момент родов продолжительностью 35 с, проделав вдох — выдох — паузу, мысленно должна сказать себе: осталось 30 с. После второго вдоха — выдоха — паузы, сказать осталось 25 с, после третьего вдоха — выдоха — паузы — осталось 20 с и т. д. Такой контроль за длительностью схватки позволяет настроиться на определенное время и он, создавая в коре головного мозга новый очаг раздражения, ослабляет интенсивность восприятия болевого ощущения. В отчетах, которые женщины охотно пишут после родов, они отмечают, что такая настройка на определенный период помогает им справиться с неприятными ощущениями во время схваток и как бы не замечать время. Самый длительный период родов — период раскрытия для них проходит «быстро».

Такой же контроль в период раскрытия должен осуществляться и за мышцами. Зная, что мышечное напряжение вызывает напрасную трату сил, необходимо в момент схватки не напрягаться, а оставаться в состоянии расслабления. Но это расслабление не пассивное, а активный сознательный процесс. У врача, не знакомого с методикой аутотренинга, может возникнуть впечатление, что роженица в этот момент бездеятельна и дремлет (глаза за-

крыты, дыхание ровное, несколько более глубокое, чем обычно, лежит спокойно и как бы «погружена» в себя, мышцы расслаблены). На самом же деле она прodelьвает большую сознательную работу, требующую концентрированного внимания. В этот период она применяет формулы самовнушения: «Я спокойна. Схватка — показатель родовой деятельности. Постепенно схватки будут усиливаться. Дыхание у меня ровное, глубокое. Мышцы расслаблены. Схватка заканчивается. После этого будет период отдыха».

Между схватками роженица должна применять приемы релаксации, т. е. последовательное (позатпное) расслабление мышц, под собственным контролем, начиная с мышц лица и кончая мышцами нижних конечностей. При полученных во время занятий навыках это состояние достигается за 20—30 с. Вне схваток роженице следует контролировать и дыхание, оно должно быть брюшным, ритмичным, с частотой 12—16 в мин. Периодически, для предотвращения гипоксии и улучшения кровоснабжения матки между схватками можно проводить дыхательную гимнастику (см. третье занятие), следить за тем, чтобы во время схватки дыхание не было поверхностным и не учащалось.

Самовнушение в период между схватками осуществляется мысленным повторением следующих формул: «Я спокойна. Контролирую себя. Мое дыхание ровное, спокойное. Мышцы лица расслаблены. Расслаблены мышцы плеч, предплечий, кистей пальцев. Все мышцы моих рук полностью расслаблены и теплы. Расслаблены мышцы промежности, ягодиц. Полностью расслаблены мышцы бедер, голени. Между схватками мой организм отдыхает. Роды протекают у меня благополучно. Я спокойна. Я хорошо ощущаю шевеления ребенка. Состояние ребенка хорошее. Я за него спокойна».

Во втором периоде необходимо чередование мышечного напряжения в момент потуги и полного расслабления между потугами (по методике, описанной для первого периода). В момент потуги следует мысленно повторять: «Вдох. Напрячь мышцы живота. Плавно усиливать давление на низ. Давление сильнее и сильнее. Ребенок все дальше продвигается по родовым путям. Полный выдох».

За время одной потуги так повторяют трижды. Если необходимо сдерживать потужную деятельность, дыхание должно быть частым и поверхностным.

Применение перечисленных приемов повышает болевой порог, позволяет сократить период болезненных ощущений и их интенсивность и тем самым снять выраженное моторное возбуждение, связанное с болевым компонентом. Мы полагаем, что аутотренинг является не только методом, способствующим сохранению сил, предупреждению перенапряжения нервной системы, но и обладает выраженным обезболивающим эффектом (В. В. Абрамченко, А. В. Терещенков, 1984, 1991).

Курс занятий аутогенной тренировкой был проведен у 117 беременных.

В зависимости от элементов, которые входили в подготовку, их можно разделить на 3 группы:

Первую группу составили 85 женщин (74 первородящие и 11 — повторнородящие), занимающихся физиопсихопрофилактикой, включающей элементы аутотренинга. Средняя продолжительность родов у первородящих этой группы составила 12 ч 48 мин. Преждевременные роды наступили у 4 беременных, запоздалые — у 2. Остальные 68 женщин родили в срок. Разрывы промежности I степени были у 6 женщин (7%). Кесарево сечение было у 3 рожениц. Выходной вакуум-экстрактор применен в одном случае, у 2 рожениц — выходные акушерские щипцы. Медикаментозное обезболивание в родах получили 31 роженица (41,8%).

Состояние новорожденных по шкале Апгар 6 баллов было у 1 ребенка, 7 баллов у 2-х детей, 8 баллов у 6 детей, 9 баллов у 56 и 10 баллов у 10 детей. Одна роженица родоразрешилась двойней.

У 11 повторнородящих имелся неблагоприятный акушерский анамнез (мертворождения, уродства плода, преждевременные роды и др.). Средняя продолжительность родов у этих женщин после физиопсихопрофилактики и применения некоторых элементов аутотренинга составила 6 ч 41 мин. Медикаментозное обезболивание применялось у 3 рожениц. Состояние новорожденных по шкале Апгар было 8—10 баллов.

Вторую группу составили 12 первобеременных первородящих женщин, которым занятия лечебной физкультурой по состоянию здоровья (гипертоническая болезнь, высокая степень миопии, поздний токсикоз и др.) были противопоказаны. Женщины проходили обычную психопрофилактическую подготовку и аутогенную тренировку.

Течение и исход родов у этих больных женщин оказались вполне благополучны. Средняя продолжительность родов составила 14 ч 30 мин. Все женщины родили в срок. Разрывы промежности были у 2 женщин, выходной вакуум-экстрактор применен у 2 рожениц. Медикаментозное обезболивание в родах применяли 6 женщинам.

Третью группу составили 20 беременных первородящих, которые занимались только аутогенной тренировкой и почти все из них успешно. Беременным этой группы также были противопоказаны занятия лечебной физкультурой — угроза выкидыша, гипертоническая болезнь, токсикоз второй половины беременности и др. (у 2 рожениц роды были запоздалые при сроке беременности 42 нед., у остальных 18 — срочные).

Средняя продолжительность родов у женщин этой группы наименьшая — 10 ч 38 мин (I период — 10 ч 08 мин, II период — 23 мин, III период — 8 мин). Разрывы промежности I степени

были у 2 женщин. Одна роженица родоразрешена операцией кесарева сечения в связи с диспропорцией размеров таза и головки плода. Медикаментозное обезболивание было применено только у 5 рожениц. Состояние новорожденных по шкале Апгар 7—8 баллов было у 2-х детей, 9 баллов — у остальных 18 детей.

Проведенный нами сравнительно небольшой опыт подготовки беременных к родам методом аутогенной тренировки показал, что беременные относительно легко усваивают рекомендованные приемы, достаточно точно их выполняют и сами положительно оценивают результаты подготовки.

Из числа занимающихся аутогенной тренировкой медикаментозное обезболивание, и то на заключительном этапе периода раскрытия, применялось немногим более чем у 1/3 рожениц (38,4%), в то время как у остальных рожениц в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР оно применяется у 84% рожениц. У рожениц с аутогенной тренировкой начало родовой деятельности вплоть до раскрытия маточного зева на 4—5 см проходит без болевых ощущений.

Другой особенностью в состоянии рожениц, пользующихся аутотренингом, является изменение восприятия продолжительности времени, в течение которого у них длятся роды; он представляется им меньше действительно прошедшего, что может быть оценено положительно.

Анализ письменных отчетов родильниц, пользующихся приемами аутотренинга в процессе родов, показывает, что с помощью этого метода можно добиться пересмотра отношения женщин к процессу родов, изменить восприятие болевых ощущений и добиться в какой-то степени «самоуправления» родами.

Аутогенная тренировка принципиально отличается от того, что положено в основу психопрофилактической подготовки к родам, главной целью которой является устранение страха и установившихся представлений о наличии болей в родах.

Аутогенную тренировку в сочетании с элементами физической подготовки следует рассматривать как метод всесторонней подготовки женщины к родам, обучения ее мобилизовать все системы своего тела для родов. Устранение болевого компонента включают в общую систему подготовки, оно не должно быть единственным или главным элементом занятий. Боль нельзя рассматривать изолированно от всех процессов, совершающихся в организме женщины в период беременности и родов.

Следовательно, сущность подготовки беременных по рекомендуемой методике должна сводиться к освоению беременными приемов саморегуляции и способности к самовнушению.

Практика показала, что этого можно добиться, однако метод аутогенной тренировки — его механизм действия, влияние на организм беременной и роженицы, антиноцицептивную систему, эндогенные опиаты, методика применения нуждаются в дальнейшем изучении.

Глава VII. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ

7.1. Интраназальная электростимуляция

Все немедикаментозные методы подготовки беременных к родам, по нашему мнению, необходимо рассматривать с современных позиций анатомических и физиологических основ возникновения родовой деятельности, в частности, созревания шейки матки. Физиология сокращений миометрия включает механизмы сокращения на уровне как мышечного волокна, так и на уровне целого органа, в регуляции которых принимают участие нервная и эндокринная системы. Для сократительной активности актомиозина концентрация кальция в клетке должна быть более 10^{-7} молей. Ca^{2+} фиксируется внутриклеточными структурами и может свободно переходить из клетки в клетку и из внеклеточного пространства в клетку. За последнее десятилетие сделаны три новых открытия в исследовании процессов сокращения гладких мышц, в частности, миометрия: 1) взаимодействие актин-миозин в миометрии оказалось отличным от аналогичного процесса в скелетной мышце; 2) была установлена и подтверждена доминирующая роль внутриклеточного кальция в процессах сокращения гладкой мышцы; 3) был обнаружен новый вторичный носитель — инозитол трифосфат. Общим компонентом всех этих реакций является кальций. Синхронизация сокращений миометрия происходит благодаря наличию щелей-соединений между миоцитами, которые позволяют быстро перемещаться ионам между клетками. Важную роль играет группа клеток в области дна матки, являющаяся в определенной степени водителем ритма сократительной волны. Сокращения миоцита и всей матки находится под влиянием нервной системы, катехоламинов, стероидных гормонов, окситоцина и простагландинов. Увеличение уровня эстрогенов и снижение содержания прогестерона создают условия для действия стимулирующего фактора, природа которого не известна. Плод оказывает большое влияние на развитие родовой деятельности путем эндокринных изменений в процессе внутриутробного развития.

Электростимуляция в настоящее время применяется рядом авторов для прерывания беременности на поздних сроках, с целью родовозбуждения у беременных с преждевременным отхождением околоплодных вод (Е. Д. Бойчук, 1982; И. Ф. Поляков и др., 1984). Так, в работе И. Ф. Полякова и соавт. (1984) применяли наружную электростимуляцию при сроке беременности 20—27 нед. с наложением электродов на переднюю брюшную стенку: положительный электрод помещается над дном матки, отрицательный — над лоном. Амплитуда напряжения колебалась от 10 до 15 В, цикл амплитудно-частотной модуляции — 2 с, частота девиации от 20 до 100 Гц. Авторами установлена хорошая

эффективность метода в комплексе с другими средствами по прерыванию беременности. Е. Д. Бойчук (1982) использовал с целью родовозбуждения генератор прямоугольных монополярных импульсов электрического тока частотой 2 кГц, посылки которых осуществлялись автоматически (60 с посылка и 60 с пауза). Электровозбуждение проводилось силой тока 10 мА по среднему значению через биполярный электрод, который фиксировался на задней губе шейки матки, что исключало действие электротока на плод. Длительность сеанса составляла от 40 до 120 мин и было эффективно в 87% и способствовало созреванию шейки матки. Сочетание электростимуляции с внутривенным введением окситоцина снижает количество последнего в 1,5—2,2 раза, не выявлено гипертонуса. К недостатку метода автор относит низкую его эффективность у беременных при тазовом предлежании плода и при неподготовленной шейке матки.

Метод интраназальной электростимуляции. Физиологам и клиницистам давно известны факты рефлекторной взаимосвязи между верхними дыхательными путями и органами женской половой сферы. Была показана возможность воздействия на менструальную функцию, сократительную деятельность матки и др. при раздражении участков слизистой носа, известных под названием «назогенитальных» зон.

Возможность изменения сократительной функции матки была доказана некоторыми авторами путем нанесения недозированных механических раздражений на «назогенитальные» зоны.

В своих клинико-физиологических исследованиях мы задались целью изучить возможность подготовки беременной к родам, возбуждения и усиления родовой деятельности посредством дозированной нагрузки — электростимуляции «назогенитальных» зон (область туберкулом септи и передний отдел нижней раковины).

Методика.

Исследования были начаты с применения общепринятой методики Са-электрофореза слизистой оболочки носа. Однако, учитывая наблюдавшиеся явления адаптации слизистой оболочки носа к раздражению постоянным током, в дальнейшем стали применять раздражения рефлексогенных зон импульсными токами при фиксированной, а также переменной частоте следования импульсов.

Раздражения наносились с помощью специально сконструированной аппаратуры: генератора электрических импульсов и самодержущего датчика-наконечника, имеющего форму стержня. Последний вмонтирован в полиэтиленовую трубку таким образом, что оба полюса электродов выступают над поверхностью трубки на 1—2 мм с расстоянием между ними в 2—3 мм.

Учет эффекта интраназальной электростимуляции производился путем тщательного клинического наблюдения за течением беременности и родов и регистрации сократительной активности

миометрия методом многоканальной наружной гистерографии. Запись сокращений матки производилась до, во время сеанса и сразу после окончания сеанса в течение 1 ч. Продолжительность одного сеанса электростимуляции составляла в среднем 1 ч. Проведение сеанса электростимуляции не вызывало выраженных неприятных ощущений у исследуемых женщин.

У всех обследованных беременных женщин тщательно изучался анамнез и учитывалось их психосоматическое состояние во время исследования. Для того, чтобы иметь полное представление об особенностях течения родов и об эффективности интраназальной электростимуляции на каждую женщину составлялась картограмма. Кроме того, производился тщательный анализ данных гистерографии по специально составленным диаграммам. При этом на диаграмме изучались основные показатели сократительной деятельности матки (продолжительность и частота схватки, амплитуда сокращений матки, систола и диастола схватки).

Метод интраназальной электростимуляции был применен у 43 беременных. Контингент обследованных женщин как по возрастному фактору, так и по соотношению первородящих к повторнородящим, мало чем отличался от средних данных, наблюдающихся при нормальных родах.

Так, первобеременных, первородящих было 15 женщин, первородящих после аборта 14 человек, повторнородящих после аборта 9 человек. Таким образом, более чем в половине случаев имелось искусственное прерывание беременности, предшествовавшее настоящей беременности.

Большая часть обследованных женщин была отнесена нами к числу практически здоровых на основе учета соматических заболеваний. Из осложнений в течение настоящей беременности отмечено: отеки беременных у 9, нефропатия у 7 женщин. У всех беременных было отсутствие биологической готовности к родам (незрелая и созревающая шейка матки). На нашем материале средняя продолжительность родов для первородящих равнялась 17 ч, для повторнородящих — 9 ч 50 мин. Первый период составил соответственно 16 ч 20 мин и 9 ч. У 10 беременных началу регулярной родовой деятельности предшествовал прелиминарный период, продолжительность которого колебалась от 3 до 20 ч (в среднем около 7 ч). Эффективность родостимуляции была достаточной.

Метод интраназальной электростимуляции в плане созревания шейки матки оказался эффективным у 87% беременных, вероятно, за счет появления большого количества сокращений матки по типу Брекстон-Гикса, вместо малых маточных сокращений типа Альварес.

Из осложнений в течение родов следует отметить в 11 случаях раннее отхождение околоплодных вод (в 2-х случаях производилось вскрытие плодного пузыря). Большое число преждевременного отхождения вод объясняется тем, что мы специально

включили этот метод у беременных с этим осложнением и незрелой шейкой матки. У 9 женщин отмечено своевременное отхождение околоплодных вод.

В отношении оперативных пособий выявлено следующее. Из операций, подготавливающих родовые пути или устраняющие препятствие для продвижения плода были применены следующие: вскрытие плодного пузыря — 2 случая; перинеотомия — 3 случая; эпизиотомия — 4 случая. Родоразрешающие операции: выходные акушерские щипцы — 1 случай; выходной вакуум-экстрактор — 2 случая; кесарево сечение — 1 случай. Из операций, применяемых в последовом периоде у 6 родильниц производилось ручное отделение и выделение последа. У 9 родильниц в раннем послеродовом периоде кровопотеря не превышала 300 мл. Послеродовый период, исключая 1 случай с нагноением и расхождение кожных швов на промежности, протекал нормально. Разрывы шейки матки встретились у 6 родильниц. Причем односторонние разрывы шейки матки наблюдались у 4 рожениц, двусторонние — у двоих. Следует отметить, что разрывы шейки матки были 1 степени. Внутриутробная асфиксия плода и новорожденного ребенка в анализируемых нами случаях не имела места. В двух случаях была интранатальная смерть плода. В первом случае имелось тазовое предлежание, раннее отхождение околоплодных вод, слабость родовой деятельности, нефропатия. Во втором случае — крупный плод (5050,0, длина 58 см) с выраженными признаками перенашивания и отягощенным акушерским анамнезом. Остальные 41 новорожденный развивались хорошо.

Проводилось изучение изменений со стороны сердечно-сосудистой системы матери (пульс, артериальное давление), а также в ряде случаев был использован метод плетизмографии для исследований сосудистых реакций. Анализ данных частоты пульса, артериального давления и плетизмограмм показал, что даже в случаях сосудистой формы токсикоза второй половины беременности применявшееся раздражение слизистой носа не вызвало заметных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. То же самое следует сказать и в отношении изменения двигательной активности и частоты сердцебиения внутриутробного плода.

Используя избранный нами анализ данных гистерографии мы имели возможность выявить следующие закономерности. Изучалась систола и диастола схватки до, во время, после проведения интраназальной электростимуляции с учетом также амплитуды сокращений матки. Проведенный анализ показал, что в тех случаях, где интраназальная электростимуляция была малоэффективной или неэффективной продолжительность систолы и диастолы была одинакова или реже систола превышала диастолу в несколько раз.

Помимо этого, тенденции к увеличению продолжительности систолы и диастолы (фазы сокращения и расслабления) сравнительно с исходным фоном до интраназальной электростимуляции

не отмечалось или было незначительно, амплитуда сокращений матки оставалась на исходном уровне, а в ряде случаев отмечалось ее уменьшение. В тех случаях, где интраназальная электростимуляция оказалась эффективной отмечалось в результате проведенного сеанса увеличение систолы и диастолы сравнительно с исходным фоном и, кроме того, диастола превышала систолу в 1,5—2 раза с закономерным увеличением амплитуды сокращений матки.

Все анализируемые случаи разбиты на 3 группы:

I группа — подготовка к родам при отсутствии биологической готовности к родам и последующим родовозбуждением, особенно при запоздалых родах — 12 беременных женщин.

II группа — подготовка к родам при незрелой шейке матки и преждевременном отхождении околоплодных вод у 17 беременных, у которых наблюдалось отсутствие родовой деятельности на протяжении 4—6 ч от момента отхождения околоплодных вод.

III группа — как метод родостимуляции при незрелой шейке матки и недостаточно выраженной родовой деятельности у 14 рожениц (первичная слабость родовой деятельности).

Родовозбуждение при запоздалых родах и отсутствии биологической готовности к родам было применено у 12 беременных. Эффективным этот метод оказался у 9 беременных. В большинстве случаев беременность перенашивалась до трех недель и в конце второй, начале третьей недели проводилось родовозбуждение. У всех беременных была незрелая или созревающая шейка матки. Всего при переносенной беременности проведено 25 сеансов интраназальной электростимуляции. В 4-х случаях, где применялся кальций — электрофорез количество сеансов было 14, т. е. в среднем более чем 3 сеанса на одну беременную (с колебаниями от 1 до 6 сеансов). Там, где применялась электростимуляция импульсными токами и где последняя оказалась эффективной, достаточно было проведения одного сеанса для того, чтобы наступила родовая деятельность. У 3-х беременных интраназальная электростимуляция оказалась малоэффективной. В одном из этих случаев отмечались схваткообразные сокращения матки в результате проведенного сеанса. После сеанса беременная отмечала схваткообразные боли в животе, которые в конце вторых суток перешли в регулярную родовую деятельность.

В другом случае интраназальная электростимуляция эффекта не дала, как и последующая медикаментозная схема и лишь после отхождения вод наступила регулярная родовая деятельность (в течение данных родов повторно применялась медикаментозная схема родостимуляции хинин-окситоцином, а также внутривенно окситоцин на глюкозе, продолжительность родов составила 29 ч 35 мин).

В третьем случае 4 сеанса интраназальной электростимуляции к эффекту не привели, а регулярная родовая деятельность наступила после вскрытия плодного пузыря и зрелой шейки матки.

Нас интересовал скрытый (латентный) период, т. е. время от начала проведения интраназальной электростимуляции до появления схваткообразных сокращений матки. Как правило, последние наступали в течение первых 10 мин от начала электростимуляции. В данной группе (при переносимой беременности) латентный период от 10 до 30 мин отмечен только у 2-х беременных, причем с каждым последующим сеансом латентный период уменьшался или вовсе отсутствовал.

У 17 женщин проведено родовозбуждение методом интраназальной электростимуляции при преждевременном отхождении вод и незрелой шейки матки. При этом у всех обследованных беременных до начала электростимуляции отсутствовала сократительная деятельность матки, что подтверждалось данными гистерографии. Безводный промежуток был в пределах от 4 до 7 ч. Эффективным родовозбуждение оказалось в 13-ти случаях. У 4 беременных в результате проведенной интраназальной электростимуляции регулярной родовой деятельности не наступало. Родовозбуждение кальций-электрофорезом было применено у 4-х беременных, у остальных проводилась интраназальная электростимуляция. В 4-х случаях латентный период продолжался 10 мин, в одном случае он составил 50 мин. У 5 женщин из 13, у которых в результате электростимуляции развилась регулярная родовая деятельность, в последующем, в процессе родов была применена медикаментозная родостимуляция на фоне уже зрелой шейки матки, но в связи с недостаточной выраженной родовой деятельностью.

Существенно отметить, что у 2-х беременных женщин, у которых применявшаяся медикаментозная схема родостимуляции оказалась неэффективной, проведение в последующем сеанса интраназальной электростимуляции вызвало наступление регулярной родовой деятельности.

Анализ 4-х случаев, где интраназальная электростимуляция не дала эффекта, показал следующее: у 3-х беременных после проведенного сеанса достаточной зрелости шейки матки не было. Кроме того, последующее назначение родовозбуждения хинин-окситоцином также эффекта не дало. В одном из этих случаев пришлось прибегнуть к операции кесарева сечения в виду преждевременного отхождения околоплодных вод, первичной и вторичной слабости родовой деятельности и крупного плода. В четвертом случае применение медикаментозной схемы после электростимуляции оказалось эффективной. Анализ гистерограмм и диаграмм, которые графически отображают характер сократительной деятельности матки за каждые 10 мин показал, что в результате применения интраназальной электростимуляции даже в случаях, где данный метод не приводит к наступлению регулярной родовой деятельности, вызывает схваткообразные, субъективно ощущаемые женщиной сокращения матки, которые вскоре прекращаются после окончания сеанса, но которые приводят к созре-

ванию шейки матки (на гистерограммах отмечается увеличение частоты так называемых «больших» маточных сокращений по типу Брекстон-Гикса).

III группу составили 14 рожениц, у которых наблюдалась слабость родовой деятельности и незрелая шейка матки.

У 12 рожениц электростимуляция дала хороший эффект, причем у 2-х из них пришлось провести по 2 сеанса интраназальной электростимуляции. У 2-х рожениц электростимуляция эффекта не дала. У одной из них через 5 ч после применения интраназальной электростимуляции пришлось применить медикаментозную родостимуляцию по общепринятой схеме, которая оказалась эффективной. В другом случае, где до проведения электростимуляции применялась безуспешно медикаментозная схема, было проведено два сеанса интраназальной электростимуляции с временным эффектом. Повторное применение медикаментозной схемы, внутривенное введение окситоцина также выраженного эффекта не дало и роды были закончены наложением выходного вакуум-экстрактора.

Таким образом, интраназальная электростимуляция у 12 рожениц оказалась достаточно эффективной, ибо в дальнейшем в течение родов не потребовалось повторно проводить родостимуляцию ни в виде медикаментозной схемы и др. мероприятий.

Применяя интраназальную электростимуляцию при первичной слабости родовой деятельности мы исходили из современного понимания патогенеза аномалий родовых сил, где в основе развития последних лежит дезорганизация функций нервной системы (И. И. Яковлев, 1957 и др.). Кроме того, исходя из особенностей биомеханизма «рожающей» (по И. И. Яковлеву) матки и иннервации ее отделов — верхнего (тела) и нижнего (шейка) в подобных случаях в первом периоде родов должны применяться методы, блокирующие парасимпатический отдел нервной системы и одновременно стимулирующие симпатический отдел последней. Усиление функции симпатического отдела нервной системы осуществлялось нами путем нанесения раздражения импульсными токами на периферические окончания симпатических нервов, заложенных в слизистой оболочке носа, тем самым способствуя сенсibilизации нервно-мышечного аппарата матки к восприятию импульсов со стороны окситоцических средств и окситоциновых рецепторов матки.

Все указанное выше, становится более понятным, если учесть, что первичная слабость родовой деятельности свидетельствует о том, что мускулатура матки, ее окситоциновые и простагландиновые рецепторы, катехоламины еще недостаточно сенсibilизированы к восприятию нервных импульсов и гормональных воздействий, главным образом, окситоцических средств: нет еще надлежащего тонуса матки, не установился ритм маточных сокращений.

В отношении беременных с перенашиванием беременности и с преждевременным отхождением околоплодных вод механизм действия интраназальной электростимуляции представляется в следующем виде: наносимые ритмические раздражения окончаний тройничного обонятельного нервов тонизируют нервную систему. Это в свою очередь приводит к повышению порога возбудимости нервной системы, и не исключено, усилению выброса окситоцина в ответ на электростимуляцию, так как рецепторы окситоцина в матке появляются в течение нескольких часов перед родами и исчезают почти столь же быстро. Отсюда, принимая во внимание рефлекторный характер взаимосвязи слизистой оболочки носа и женских половых органов, в частности, матки, отмечается усиление сократительной деятельности матки.

На основании анализа родов, проведенных с применением интраназальной электростимуляции, можно прийти к следующим выводам:

1. Интраназальная электростимуляция является эффективным методом подготовки беременных высокого риска к родам. Отмечается у 87% беременных созревание шейки матки и усиление маточной активности по типу «больших» маточных сокращений при беременности (сокращения матки носят тип Брекстон — Гикса).

2. Интраназальная электростимуляция наиболее эффективна у беременных и рожениц при наличии незрелой шейки матки и перенашивании беременности, преждевременном отхождении вод, первичной слабости родовой деятельности.

3. Применение интраназальной электростимуляции на течение и исход родов как для матери, так и плода неблагоприятного влияния не оказывает и может быть рекомендован как безопасный метод подготовки беременных к родам с последующим родо-возбуждением и усилением родовой деятельности.

4. Эффективность интраназальной электростимуляции выражается в изменении всех основных показателей сократительной деятельности матки: увеличение частоты и продолжительности маточных сокращений, увеличение амплитуды маточных сокращений, появление вместо «малых» маточных сокращений типа Альварец «больших» маточных сокращений типа Брекстон — Гикса, которые и приводят к созреванию шейки матки.

7.2. Электростимуляция сосков молочных желез

Электрическая и механическая стимуляция сосков молочных желез в настоящее время применяется по трем основным показаниям:

1. Для подготовки беременных к родам с целью созревания шейки матки;

2. С целью родо-возбуждения при досрочном прерывании беременности;

3. Как контрактильный тест.

За последние годы по-новому рассматриваются вопросы о состоянии и перспективах электрической стимуляции органов и тканей. Ю. Ю. Бредикис (1986) считает, что электростимуляция органов и тканей может использоваться как электроимпульсное воздействие с противоболевой целью, а также для оценки функциональных возможностей конкретного органа, для активации его функции. В Вене в 1985 г. состоялся первый международный симпозиум по этой проблеме. Кроме того, в последние годы ведутся интенсивные поиски и разработка специализированного электростимулятора для применения в акушерстве и гинекологии. Так, Ю. Н. Огурцов и соавт. (1986) разработали отечественный электростимулятор ЭЧС-5-1 — «Утеротон-1» для профилактики послеродовых акушерских кровотечений, а также с целью снижения величины кровопотери в родах. Л. А. Козлов и соавт. (1986) также разработали метод профилактики акушерских кровотечений путем применения наружной электростимуляции аппаратом «Эффект-1». Авторы осуществили прерывание беременности при сроке беременности 20—28 нед. у 45 беременных и кровопотеря при этом составила 50—200 мл. Кроме того, электростимуляция оказалась эффективной в первые дни послеродового периода. В последовом периоде время отделения последа сокращалось до 5—7 мин, кровопотеря была в пределах физиологической. Длительность воздействия в послеродовом периоде составила 60 мин.

Одним из сторонников применения родовозбуждения с помощью электростимуляции матки является А. З. Хасин и соавт. (1985), которые у 37 беременных с целью родовозбуждения применяли электростимуляцию путем наложения электродов на заднюю губу шейки матки с использованием прямоугольного импульсного тока амплитудой 6—10 мА, частотой 2 кГц с длительностью импульсов и пауз по 60 с в течение 1 ч через биполярный электрод. У всех беременных отмечено возникновение родовой деятельности. Идентичные закономерности были выявлены и К. Ю. Анисимовым (1984) при применении биоуправляемой электростимуляции шейки матки при некоторых видах акушерской патологии с целью родовозбуждения.

Таким образом, данные отечественных авторов показывают, что применение методов электростимуляции является эффективным методом при досрочном прерывании беременности, как при недоношенной, так и доношенной беременности, а также с целью профилактики и лечения акушерских кровотечений в последовом и раннем послеродовом периодах.

7.2.1. Стимуляция сосков молочных желез с целью созревания шейки матки.

Cocks (1955) — первый автор, который детально занялся изучением состояния зрелости шейки матки для течения беременности и родов. В 1964 Bishop дал классификацию и количественную оценку зрелости шейки матки (см. таблицу № 3).

Схема оценки зрелости шейки матки (готовность к родам по Бишопу, Bishop, 1964)

	Баллы		
	1	2	3
Направление шейки матки	К крестцу	Ближе к проводной линии	в проводной линии
Длина шейки матки	2 см и более	1 см	сглажена
Консистенция шейки матки	ригидная	средняя	мягкая
Открытие наружного зева	закрыт	1—2 см	3 см
Высота вставления предлежащей части	над входом	между верхним и нижним краем лона	нижний край лона и глубже

Если сумма баллов более 10 — шейка матки зрелая (готова к родам) и можно применять родовозбуждение.

Elliott, Flahety (1983) у 81 беременной применяли механическую стимуляцию сосков молочных желез самими беременными в течение 1 ч три раза в день, начиная с 39 нед. срока беременности. Установлено, что у 50% беременных женщин роды начались в течение 3-х дней с момента стимуляции по сравнению с контролем (у 1 из 16 беременных), т. е. всего 7%. Оценка состояния шейки матки по Бишопу была статистически достоверной до и после воздействия на соски молочных желез. Авторы полагают, что стимуляция молочных желез активизирует рефлекс молокоотдачи. Механическая стимуляция сосков молочных желез приводит к появлению импульсов, которые, очевидно, воздействуют на супраоптическую область и паравентрикулярные ядра гипоталамуса, что, в свою очередь приводит к высвобождению окситоцина из задней доли гипофиза и возникновению маточных сокращений и созреванию шейки матки, так как оценка по Бишопу приводит к увеличению степени зрелости на 2,4 балла. Существенно отметить, что механическая стимуляция сосков и ареолы молочных желез приводит к возникновению регулярной родовой деятельности у 45% беременных женщин. Необходимо отметить, что авторы применяли эту стимуляцию у беременных низкого риска возникновения плацентарной недостаточности. Ибо в литературе имеются указания о том, что при применении данного метода можно получить гиперстимуляцию матки, что особенно опасно у беременных групп высокого риска (перенашивание беремен-

ности, поздний токсикоз беременных и др.). Особенно опасна гиперстимуляция маточной активности с частотой схваток через 2 минуты при условии наличия у беременной плацентарной недостаточности (Minkoff, 1983).

Возникли поэтому новые задачи, которые были связаны с необходимостью решения целого ряда проблем, в частности, изучения реакции матки на стимуляцию сосков молочной железы в поздние сроки беременности. Решение этой проблемы было важно также и в аспекте применения этого метода по новому назначению — как контрактильного теста (типа окситоцинового) и оценки состояния плода. В работе Viegas и соавт. (1986) у 9 здоровых женщин при сроке беременности 39—41 нед. было изучено изменение активности матки в ответ на стимуляцию сосков молочных желез. Внутриматочное давление измеряли до, во время и после начала стимуляции соска. Длительность записи внутриматочного давления составила 16—56 мин. Стимуляцию соска проводили сами беременные. После проведенного исследования проводилась индукция родов амниотомией и внутривенным введением окситоцина. Установлено, что у всех 9 беременных женщин через 3 мин после начала стимуляции сосков отмечали увеличение индекса активности матки. В 1 наблюдении имелся значительный гипертонус матки, который привел к значительной брадикардии плода, однако эта реакция была преходящей с длительностью около 5,5 мин. У всех рожениц родились живые, здоровые дети, роды произошли через естественные родовые пути. Авторы, на основании собственных исследований полагают, что стимуляция сосков вызывает более значительное повышение активности матки, чем это считалось ранее, и поэтому стимуляцию сосков в поздние сроки беременности следует проводить осторожно, особенно у беременных, у которых уже имелись или имеются в момент проведения симптомы нарушения жизнедеятельности плода, во избежание появления гипертонуса матки, который может отражаться на состоянии плода.

7.2.2. Контрактильный тест.

Стимуляция молочных желез в последнее время приобретает все более широкое признание как контрактильный тест по аналогии с окситоциновым тестом (В. В. Абрамченко, А. В. Венцаускас, Е. И. Новиков, 1989). В ряде зарубежных исследований показана высокая эффективность контрактильного теста (Hill et al., 1984; Lenke, Nemes, 1984; Huddleston, 1984; Mac Millan, Hale, 1985). Curtis и соавт. (1986) изучили реакцию матки на различные методы стимуляции молочных желез (ручной массаж сосков, массаж с помощью отсоса, теплового раздражителя и плацебо). Контрактильный тест оценивали как эффективный, если за 10 мин регистрировали 3 схватки и более. При обследовании 202 беременных женщин контрактильный тест был эффективным у 77,3% при ручном массаже сосков, у 63,1% при мас-

саже с помощью отсоса, у 35,8% при применении теплового раздражителя и у 20,5% при применении плацебо. Наибольшая маточная активность отмечена при ручном массаже сосков и с помощью отсоса, особенно высокая при ручном массаже сосков (75,6%).

Fragger, Miyazaki (1987) изучили показатели внутриматочного давления при использовании раздражении сосков у 36 беременных, при этом интенсивность маточных сокращений составила 48 мм рт. ст., а базальный тонус матки был 3,6 мм рт. ст. Лишь у 5 из 36 беременных отмечены пролонгированные маточные сокращения продолжительностью 90 с. Однако эти сокращения, в равной степени как и частые, но непродолжительные, т. н. тахисистолия практически не давало замедлений средней частоты сердцебиения плода. Mashini и соавт. (1987) при сравнении двух методов — стимуляции молочных желез и окситоцинового теста полагают, что эти методы нельзя сравнивать, так как они имеют различную природу. Авторы также применили изучение внутриматочного давления в единицах Монтевидео и выявили существенное повышение маточной активности в обеих группах. Регулярные маточные сокращения (3 за 10 мин) достигались при раздражении сосков довольно быстро, но по амплитуде маточных сокращений были более низкие, чем при применении окситоцинового теста. Базальный (основной) тонус матки как до, так и после проведения контрактильного теста был без изменений. При раздражении сосков у 5 беременных (20%) не было достигнуто адекватной маточной активности после 15 мин стимуляции и отдыха (общая продолжительность составила 110 мин) и у 3-х беременных выявлена гиперстимуляция матки. Некоторые авторы указывают, что маммарный контрактильный тест был неэффективным — 35—40% беременных (Freeman, 1982; McMillan, Hale, 1984). По данным авторов неудача при применении этого теста достигла 20%. Вероятно, как полагают Tal и соавт. (1988) это может быть связано с различными методами воздействия на соски и ареолу молочной железы как с целью созревания шейки матки, родовозбуждения, контрактильного теста, так и определения состояния плода. Различные механические методы зачастую являются неадекватными для врача акушера-гинеколога. Мануальная стимуляция молочных желез беременной иногда вызывает затруднения, и беременные легко устают от этой стимуляции, применение различного рода отсосов может легко вызывать чувство дискомфорта и вызывать иногда гиперстимуляцию матки. Исходя из этих соображений некоторые авторы (Tal et al., 1988) с целью индукции родов применили электростимулятор, который используется для нейромышечной стимуляции (транскутанная нейростимуляция) при хронических болях, с целью анальгезии после операции кесарева сечения. Резиновые электроды размером 4,5×5 см накладывали сверху соска и ареолы, сила тока до 20 мА, так как начало появления регулярных маточных сокра-

щений появляется и начинается уже при подаче импульсов 150 микросек длительностью и частотой 50 Гц в 1 с с последующим 0,5 с периодом покоя (отдыха). Авторы начинали процедуру с 50 Гц 1 с и с 0,5 паузами. Схватки начинали появляться через 20—120 мин после начала стимуляции. У 5 беременных авторы отметили появление маточной гиперактивности, т. е. частота схваток составила больше 5 за 10 мин и продолжительность схватки свыше 90 с. Авторы считают, что этот метод является эффективным с целью индукции родов у беременных при наличии зрелой шейки матки, однако механизм возникновения родовой деятельности остается невыясненным. Не выявлено повышения эндогенного окситоцина при применении стимуляции молочных желез у беременных во II и III триместре беременности. При этом длительность электростимуляции колебалась от 2 до 13,5 ч. При мануальном раздражении соска некоторые авторы прибегают к 2 мин стимуляции с 5 мин отдыхом. Идентичные закономерности были получены при аутоstimуляции сосков молочных желез как эндогенного окситоцинового теста и болгарскими учеными Е. Нинковым и К. Калевым (1988).

В единичных работах (Finley et al., 1986; Chayen et al., 1987) изучалось изменение уровня окситоцина и пролактина в ответ на стрессовый контрактильный тест, проводимый путем стимуляции сосков. В более ранних работах было показано, что после родов стимуляция сосков повышает в сыворотке крови родильниц окситоцин и пролактин (Leave et al., 1983). Leave и соавт. (1984) при стимуляции сосков до родов у 10 беременных и у 16 рожениц повышение уровня окситоцина не выявили. Эффект пролактина на маточные сокращения у человека еще окончательно не выяснен, а эксперименты на животных дали довольно противоречивые результаты в отношении его влияния на миометрий. Так, Bigazzi, Nardi (1981) у крыс наблюдали маточные сокращения после добавления сыворотки крови от женщин, страдающих гиперпролактинемией, а Lessing и соавт. (1984) в схожих экспериментах этого не выявили. При этом уровни пролактина при беременности у крыс, коз, овец, коров не повышаются до начала родов (Amepotori et al., 1970; Cowie et al., 1980), а у человека отмечено его повышение преимущественно в ранних сроках беременности (Schenker et al., 1975; Rigg et al., 1977). При этом, механизм, за счет которого пролактин стимулирует маточные сокращения, остается невыясненным. Рецепторы пролактина обнаружены в мембране миометрия у человека (Bigazzi et al., 1981), что может указывать на возможную роль его в сократительной активности миометрия. Так как пролактин активировал фосфолипазу ткани молочных желез (Rillema et al., 1974), то возможно он может вызывать стимулирующее действие на высвобождение (каскад реакции) простагландинов. Наконец, пролактин, играет важную роль в кальциевом гомеостазе организма человека.

: Стрессовый контрактильный тест, проводимый путем стимуляции сосков, применяют также и для оценки маточно-плацентарных резервов. Механизм вызывания сокращений матки неясен, хотя известно, что стимуляция сосков в период кормления способствует выделению окситоцина. По данным Finley и соавт. (1986) стимуляция сосков вызывала сокращения матки у 52,6% беременных. При этом уровень окситоцина в плазме крови повысился, а пролактин не изменился. Повышение уровня окситоцина не зависело от результата теста: он был одинаково повышен при положительном и отрицательном ответе на стимуляцию сосков, т. е. эти данные показывают, что стимуляция сосков до родов приводит к выбросу окситоцина в меньшей степени, чем при кормлении. У всех беременных, несмотря на повышение уровня окситоцина в крови, не развилась удовлетворительная сократительная активность матки. По мнению авторов, это может быть связано с низкой чувствительностью и/или уменьшением количества окситоциновых рецепторов матки у беременных. По данным же Шауеп и соавт. (1987) при определении в сыворотке крови матери пролактин при стимуляции сосков — он был ниже у тех беременных, у которых не было эффекта, несмотря на длительную стимуляцию сосков.

7.2.3. Контрактильный стрессовый тест для определения состояния плода.

Ряд исследователей применяют контрактильный тест при механической стимуляции сосков молочных желез для оценки состояния плода. Vrebowicz и соавт. (1986) у 106 беременных в 36 нед. беременности проводили этот тест в условиях непрерывной записи кардиотокографии. Исследования в основном проведены у беременных групп высокого риска (гипотрофия плода, поздний токсикоз, перенашивание, гипоксия плода, ослабление шевелений плода и др.). По данным гистерографии нормальная сократительная активность миометрия наблюдалась у 79 беременных и патологическая — у 27 беременных. У 72,5% беременных сокращение миометрия появлялись на 6-й мин после начала проведения теста. При патологической сократительной активности миометрия авторы через несколько дней провели повторно, но уже окситоциновый тест, при этом маточные сокращения появлялись не ранее, чем через 50 мин после введения окситоцина. Авторы полагают, что контрактильный тест является неинвазивным, простым в проведении и требует сравнительно небольшой затраты времени. Finley и соавт. (1986) также считают, что стрессовый контрактильный тест, проводимый путем стимуляции сосков, можно применять для оценки маточно-плацентарных резервов. Авторы обследовали также беременных групп высокого риска (сахарный диабет, гипертензия). Появление сократительной активности миометрия колебалось в пределах от 50 с до 17 мин и в среднем

составляло, по данным Wreborowicz и соавт. (1986), — 4 мин 44 с ± ± 3 мин 36 с.

Lipitz и соавт. (1987) с целью определения диагностических и прогностических возможностей контрактильного теста по сравнению с окситоциновым тестом, который проводили после неактивного нестрессового теста. Средняя продолжительность стимуляции сосков молочных желез составила $20,9 \pm 11,5$ мин и $81,3 \pm 4,84$ мин при окситоциновом тесте. Маточная гиперстимуляция отмечена в обеих группах. Не отмечено родов в течение 24 ч после проведения теста. Авторы полагают, что контрактильный тест более удовлетворяет по сравнению с окситоциновым тестом, требует меньше времени и более прост в исполнении. Механическая стимуляция сосков молочных желез может приводить к более продолжительным маточным сокращениям, и за счет этого появление децелераций у плода у 0—55,4%, а при электростимуляции в пределах — 0—21,7% (Devoe, 1984; Huddleston et al., 1984; Schellpfeffer et al., 1985; и др.). Однако с клинических позиций появление этих децелераций неясно.

Таким образом, применение контрактильного теста со стимуляцией сосков и ареолы молочных желез может найти более широкое применение в клинической практике по следующим показаниям: с целью созревания шейки матки у беременных групп высокого риска или при отсутствии биологической готовности к родам; с целью индукции родов как при механической, так и электрической стимуляции сосков молочных желез; с целью контрактильного теста для определения чувствительности миометрии перед родами аналогично окситоциновому тесту; для определения функциональных резервов плода и маточно-плацентарного кровотока. Проведение теста необходимо проводить лучше в условиях мониторинга сократительной активности миометрии и сердечной деятельности плода. Нами в настоящее время разрабатывается новый аппарат для электрической стимуляции сосков молочных желез по типу обратной связи для избежания гиперстимуляции матки и повышения эффективности этого теста. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения механизма действия контрактильного теста и методики его проведения у беременных групп высокого риска, показания и противопоказания к его применению.

7.3. Иглорефлексотерапия

В последние годы появились сообщения о применении иглорефлексотерапии для подготовки беременных к родам, с целью снятия страха, напряжения, боли, а также для обезболивания и регуляции родовой деятельности (В. С. Степанов и др., 1977; Г. М. Воронцова и др., 1978; Г. М. Воронцова, 1979; 1983; В. Г. Филимонов и др., 1980; Д. Ю. Белов, 1985 и др.).

Из множества методов рефлексотерапии наиболее широкое распространение получил метод иглоукальвания. В отечественной литературе он получил название иглорефлексотерапия, в иностранной — акупунктура. Этот метод в СССР начал изучаться и применяться в клинике с 1956 г. С 30-х годов XX столетия в Европе получил распространение метод электроакупунктуры (ЭЛАП), как модификация классического метода иглоукальвания, путем дополнительного воздействия электрическим током на иглы, введенные в акупунктурные точки.

Большинство отечественных и зарубежных ученых придерживаются мнения, что иглоукальвание является одним из методов рефлекторной терапии. С этой позиции эффект иглоукальвания объясняется тем, что искусственно вызванный таким образом синхронный поток афферентных сигналов запускает определенную рефлекторную реакцию, которая, в свою очередь, влияет на те или иные функции организма.

Использование иглорефлексотерапии является эффективным при подготовке беременных к родам, родовозбуждению и регуляции родовой деятельности. Установлено, что после подготовки беременных к родам с помощью этого метода раскрытие шейки матки идет быстрее, сокращается общая продолжительность родов. (Kubista, Kucega, 1973, 1974a, 1974b, 1975a, 1975b). Аналогичные результаты были получены при использовании иглорефлексотерапии точек ушной раковины беременных (Чжан Чунь и др., 1977).

При применении ЭЛАП с целью родовозбуждения было показано, что эффект родовозбуждения был более выражен, если за 1—2 недели до родов проводились предварительные сеансы акупунктуры с целью подготовки шейки матки к родам.

При проведении иглотерапии с целью подготовки беременных к родам, регуляции родовой деятельности, обезболивания родов, лечения преждевременных родов были получены разноречивые данные, что, очевидно, связано с использованием различных сочетаний биологически активных «точек» и разных методик.

В работе Калье Зиад Абдул Рахман (1987), выполненной под руководством ведущего специалиста в СССР по иглорефлексотерапии проф. А. Ф. Жаркина в разделе акушерства и гинекологии, указывается, что известные публикации этого направления посвящены изучению узких вопросов акушерской патологии и не решают всей проблемы в целом. В работе Калье З. А. Р. (1987) было изучено значение рефлексотерапии в комплексной подготовке беременных к родам и родовозбуждению. Показано, что применение рефлексотерапии с этой целью обеспечивает формирование готовности организма к родам более полноценно и в 2 раза быстрее по сравнению с результатами медикаментозных методов. Формирование родовой доминанты с помощью медикаментозной схемы наблюдается не ранее 7 суток от начала ее проведения и не является полноценной. Во всех случаях для родоразрешения

необходимо дополнительное применение родовозбуждения. Автор далее указывает, что известные схемы медикаментозного родовозбуждения приводят к развитию регулярной родовой деятельности только при наличии полной готовности организма к родам. У рожениц с недостаточно сформированной родовой доминантой возникают нарушения сократительной деятельности матки в виде появления дискоординированной родовой деятельности.

Усовершенствованный комплексный рефлекторный способ подготовки беременных обеспечивает достаточно полноценную перестройку организма на родоразрешение в течение 3—4 суток. На 3—4-е сутки от начала ее проведения у 60% беременных наступают спонтанные роды.

Рефлекторное возбуждение вызывает быстрое появление регулярной родовой деятельности. При этом вегетативная регуляция, центральная и периферическая, на фоне родовозбуждения вступает в перестройку, характерную для физиологических родов. Понижается порог возбудимости, усиливается ее общий тонус с выраженным преобладанием холинергических систем. Автор полагает, что рефлекторные методы подготовки к родам и родовозбуждения обеспечивают более быструю и полноценную перестройку вегетативной рецепции на родовую доминанту по сравнению с влиянием медикаментозных схем. В плане практических рекомендаций автор предлагает следующую схему: 1) назначение гормонального фона (внутримышечные инъекции эстрогенов по 20.000 ЕД два раза в день в течение 3-х суток); 2) электроанальгезия в целях нормализации диэнцефальных структур по 1,5—2 ч в течение 3-х суток; 3) иглоукальвание для релаксации шейки матки с длительностью сеанса от 20 до 40 мин в течение 3-х суток. Этих мероприятий у большинства беременных достаточно для возникновения, по мнению автора, спонтанной родовой деятельности.

7.3.1. Тормозной метод иглорефлексотерапии с переходом на возбуждающий (Ю. И. Новиков, В. В. Абрамченко, Р. У. Ким, 1981а, 1981б).

С целью подготовки беременных к родам у беременных, особенно при позднем токсикозе беременных, нами применялся тормозной метод иглотерапии с дальнейшим переходом на возбуждающий. Длительность процедуры определялась формой токсикоза, особенностью его течения и продолжалась 30—40 мин, но по мере уменьшения симптомов позднего токсикоза — 15—20 мин. Процедуры проводились ежедневно или через 1—2 дня, всего до 4—8 раз. Одновременно использовались 2—4 «точки» акупунктуры.

Выбор «точек» проводился тщательно с учетом этиопатогенетических факторов позднего токсикоза, особенностей подготовительного периода к родам, исходных величин артериального дав-

ления, эмоциональной лабильности беременных при позднем токсикозе, степени выраженности основного синдрома.

Исходя из традиционных представлений о «каналах» и «точках» иглорефлексотерапии, использовались «точки» широкого спектра действия с более выраженным седативным, гипотензивным, спазмолитическим, вегето-сосудистым и десенсибилизирующим эффектом, расположенные на верхних и нижних конечностях.

Подготовка к родам иглорефлексотерапией проведена Р. У. Ким у 182 беременных с поздним токсикозом при 36—42 нед. беременности. Возраст женщин колебался в следующих пределах: до 20 лет — 8 (4,7%), старше 30 лет — 69 (37,9%), остальные 105 беременных (57,7%) в возрасте от 20 до 30 лет. Первородящих женщин было 117 (64,3%), повторнородящих — 65 (35,7%). Отеки беременных отмечены у 50 (27,5%) беременных, нефропатия I степени — у 132 (72,5%) беременных.

Почти все беременные были отягощены экстрагенитальной или генитальной патологией. Эндокринные заболевания наблюдались у каждой третьей женщины — ожирение II—III степени — у 37 (20,3%), сахарный диабет — у 9 (5%), заболевания щитовидной железы — у 9 (5%), и у каждой пятой отмечены сердечно-сосудистые заболевания: гипертоническая болезнь — у 8 (4,4%), миокардиодистрофия — у 20 (11%), ревматизм — неактивная фаза — у 10 (5,5%), заболевания почек — у 34 (18,7%), хронический пиелонефрит — у 20 (11%), заболевания печени — у 23 (12,6%), заболевания нервной системы — у 36 (19,8%), при этом половину из них составили больные женщины с нейро-циркуляторной дистонией, арахноидитом головного мозга и др.

Заболевания женской половой сферы имели место у 111 (61%) беременных. Кроме позднего токсикоза беременных, у 43 (23,6%) беременных была выявлена анемия беременных, у 41 (22,5%) — крупный плод, у 33 (18,1%) резус-отрицательная принадлежность группы крови, из них у 7 (3,9%) с наличием резус-антител, многоводие встретилось у 24 (13,2%) беременных, переношенная беременность у 10 (5,5%). Помимо этого, у 26 (14,3%) беременных был отягощенный акушерский анамнез (перинатальная смертность, аномалии развития плода), у 39 (21,4%) беременных наблюдалось привычное невынашивание и у 22 (12,1%) — бесплодие в анамнезе, первородящих старше 30 лет было 33 (18,1%).

Анализ клинического течения позднего токсикоза беременных под влиянием иглорефлексотерапии показал, что у 44 (88%) беременных из 50 при отеке беременных и у 71 (53,8%) из 132 беременных с нефропатией I степени было полное исчезновение симптомов позднего токсикоза. У 6 (12%) беременных с отеками и у 36 (27,7%) женщин при нефропатии I степени эффект излечения был нестабильным, т. к. после исчезновения симптомов позднего токсикоза при беременности в дальнейшем наступало «обострение» позднего токсикоза в родах или в послеродовом периоде. У 25 (18,9%) беременных с нефропатией I степени отме-

чалось лишь некоторое улучшение в течении позднего токсикоза, однако не удалось снизить артериальное давление до нормальных цифр.

Изучение особенностей клинического течения родов у рожениц, прошедших подготовку к родам методом акупунктуры, показало, что имеется уменьшение аномалий родовой деятельности и патологических величин кровопотери. Так, слабость родовой деятельности выявлена у 23 (12,6%) беременных, а по данным других авторов она колеблется от 18,2% до 31% (О. Н. Аржанова, 1979; Г. С. Мучиев, О. Г. Фролова, 1979; В. К. Пророкова и др., 1979).

Сопоставление результатов использования иглорефлексотерапии с медикаментозными методами подготовки беременных к родам показало, что при проведении иглорефлексотерапии уменьшается продолжительность родов у первородящих в 1,5 раза, у повторнородящих в 2 раза, снижается частота разрывов шейки матки почти в 3 раза, разрывов промежности более чем в 2 раза.

Кровопотеря в родах свыше 400 мл была в два раза реже по сравнению с группой беременных, подготовленных медикаментозной схемой. Частота оперативного родоразрешения, в частности, наложения выходных акушерских щипцов уменьшилась вдвое, вакуум-экстрактора — в 4 раза. Выходные акушерские щипцы были наложены у 7 рожениц (3,9%). Показанием для наложения выходных акушерских щипцов были: у двух рожениц — слабость родовой деятельности, у трех — начавшаяся гипоксия плода, у одной — высокая миопия, у другой — дыхательная недостаточность после резекции легкого в прошлом.

Обращает на себя внимание высокий процент частоты кесарева сечения (11%), что, очевидно, связано с наличием отягощенного акушерского анамнеза и соматических заболеваний у этого контингента беременных женщин. Из 182 беременных с поздним токсикозом родоразрешение операцией кесарева сечения осуществлено у 20 (11%) женщин. Основными показаниями для абдоминального родоразрешения были: у 5 — слабость родовой деятельности и другие виды аномалий родовой деятельности, у 7 (3,85%) — клинически узкий таз, в таком же количестве — начавшаяся гипоксия плода, у остальных — другие показания к операции.

Кровотечения в последовом и раннем послеродовом периодах у рожениц и родильниц, подготовленных иглорефлексотерапией, были у 6 (3,3%) наблюдений, в то время как по данным литературы частота кровотечений при позднем токсикозе составляет 6,2—37,6% (Н. С. Бакшеев, 1971; В. В. Абрамченко, 1973, 1981 и др.).

Ручных вхождений в полость матки у рожениц, подготовленных к родам иглорефлексотерапией, было 10 (5,5%), по данным ряда авторов при других методах подготовки беременных к родам частота ручных вхождений в полость матки достигает 35 и более

процентов (С. М. Сузина и др., 1976; В. К. Пророкова и др., 1979 и др.).

У 182 беременных с поздним токсикозом, подготовленных к родам иглорефлексотерапией, родилось 183 ребенка (у 1 женщины были роды двойней). Новорожденные дети по массе распределились следующим образом: до 2500 г — 2 (1,1%), 2501—3000 г — 17 (9,3%), 3001—3500 г — 64 (35,2%), 3501—4000 г — 67 (36,8%), 4001—5000 г — 31 (17%). Все дети родились живыми. Состояние 91,8% новорожденных детей при рождении было хорошим. Оценка по шкале Апгар 8—10 баллов была у 138 (75,8%) детей, через 5 мин после рождения — 167 (91,8%) новорожденных детей.

Асфиксия новорожденных отмечена у 15 (8,2%) детей, у двух из них была вторичная асфиксия, из 13 (7,14%) у 6 детей через 5 мин оценка по шкале Апгар была 7—9 баллов. И только 7 (3,85%) новорожденным детям требовалась интенсивная реанимационная помощь. У 4 (2,2%) детей были нарушения мозгового кровообращения. Ранней детской смертности, уродств плода, несовместимых с жизнью, не было. Все 183 ребенка были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Несмотря на тяжелый контингент беременных женщин, с отягощенным акушерским анамнезом и соматическими заболеваниями, средний койко-день среди первородящих составил 8,6, для повторнородящих — 8,0. Среднее пребывание родильницы после операции кесарева сечения как для первородящих, так и для повторнородящих составило 13,4 койко-дня.

Таким образом, проведенные результаты показали, что разработанная в ИАГ АМН СССР им. Д. О. Отта подготовка беременных к родам методом иглорефлексотерапии при позднем токсикозе является высокоэффективным методом как при «чистом» токсикозе, так и при «сочетанном» токсикозе беременных (экстрагенитальная патология, заболевания женской половой сферы).

Проведенная подготовка к родам приводит к значительному улучшению в течении позднего токсикоза (редко наблюдалось обострение токсикоза в родах и значительно реже в послеродовом периоде), укорочение продолжительности родов до 11 ч 22 мин у первородящих и 6 ч 54 мин у повторнородящих, снижению частоты кровотечений в послеродовом и раннем послеродовом периодах (3,3%), ручных вхождений в полость матки (5,5%), разрывов шейки матки (11,5%) и промежности (10%).

Уменьшение частоты травм родовых путей указывает, вероятнее всего, на спазмолитическое и релаксирующее действие иглорефлексотерапии на родовую деятельность. 91,8% детей родилось в хорошем состоянии у матерей, страдающих поздним токсикозом.

В результате клинического исследования и наблюдений в ИАГ АМН СССР разработаны следующие показания и противопоказания к проведению иглорефлексотерапии у беременных при позднем токсикозе.

Иглорефлексотерапия, как основной метод подготовки беременных к родам и лечения позднего токсикоза беременных, противопоказан при:

- 1) тяжелой форме позднего токсикоза (нефропатий II—III степени);
- 2) при «сочетанном» позднем токсикозе, развившемся на фоне тяжелой формы сахарного диабета;
- 3) при «сочетанном» позднем токсикозе, развившемся на фоне любой соматической патологии в стадии выраженной декомпенсации.

Абсолютные противопоказания для проведения иглорефлексотерапии:

- 1) аномалии прикрепления плаценты или подозрении на частичную отслойку нормально расположенной плаценты;
- 2) нарушения свертывающей системы крови;
- 3) несостоятельность рубца на матке.

Учитывая положительные результаты применения иглорефлексотерапии для матери, плода и новорожденного ребенка, рекомендуется ее проведение у беременных как при чистом, так и сочетанном позднем токсикозе в условиях стационара.

При проведении первых двух процедур необходимо тщательное наблюдение за беременными женщинами. При этом придается большое значение правильной укладке женщин для достижения максимального расслабления скелетной мускулатуры и создания при этом удобного для беременной положения в постели. Следует обратить внимание на то, что некоторые беременные женщины плохо или совсем не переносят положение на спине. В таких случаях рекомендуется укладывать беременную на левый бок предпочтительно для профилактики возникновения синдрома нижней полой вены.

7.3.2. Электроакупунктура (Д. Ю. Белов и др., 1984а, 1984б, 1986).

Электроакупунктура (ЭЛАП) осуществляется посредством воздействия электрических импульсов различной длительности и polarity на иглы, введенные в акупунктурные точки. Для воздействия были отобраны легко доступные точки, использование которых минимально ограничивает движения женщины. При выборе точек учитывались рекомендации классической китайской акупунктуры и принцип сегментарной иннервации органов (В. С. Степанов и др., 1977, 1977). В разработанной нами методике были использованы две парные и две непарные точки внутренней поверхности тела (в скобках дается обозначение точек, принятое во французской классификации):

— точка, расположенная на внутренней поверхности предплечья — НЭЙ-ГУАНЬ (МС-6) — парная;

— точка, расположенная на внутренней поверхности голени — САНЬ ИНЬ ЦЗЯО (РР-6) — парная;

— точки, расположенные по средней линии живота — ГУАНИ ЮАНЬ (VC-4) и ЧЖУН ЦЗИ (VC-3).

Подробная топография точек описана в различных руководствах по иглотерапии.

Для ЭЛАП применялись стандартные иглы из нержавеющей стали отечественного производства. Иглы женщинам вводились с помощью проводников из металла и из пластмассы, в результате чего введение иглы было наименее болезненным. После введения иглы добивались появления у женщины т. н. предусмотренных ощущений (чувство онемения, распирания, иррадиации). В дальнейшем подкручивание игл не проводилось. Процедуру можно было провести как в положении женщины «на спине», так и «на боку».

Электрическое воздействие на иглы осуществлялось с помощью генераторов импульсов, соединенных с иглами проводниками. В качестве генераторов были выбраны отечественные приборы ПЭП-1 и «Электроника-Элита-4М», предназначенные для проведения ЭЛАП.

Методика проведения ЭЛАП нами рекомендуется с целью родовозбуждения при преждевременном отхождении вод с учетом состояния шейки матки, а также с целью лечения аномалий родовой деятельности и обезболивания родов. Эффект родовозбуждения во многом зависит от исходного состояния шейки матки, поэтому динамика родов оценивалась отдельно при зрелой и незрелой шейке матки. Окситоциновый тест проводился по методике А. М. Лидской и соавт. (1979). Физиологическая реакция матки при зрелой шейке матки была в 86%, а при незрелой шейке матки в 18% случаев.

Родовозбуждение начинали во всех случаях после 6 ч безводного промежутка. При зрелой шейке матки как в латентную, так и в активную фазу родов раскрытие маточного зева шло быстрее в результате чего продолжительность первого периода родов была достоверно меньше. Таким образом, при зрелой шейке матки на фоне ЭЛАП во всех случаях была достигнута активная фаза родов.

Существенно отметить, что при незрелой шейке матки скорость раскрытия маточного зева была различной между группами только в латентную фазу родов, т. е. на фоне ЭЛАП происходило активное созревание шейки матки, однако в трети случаев перевести роды в активную фазу не удалось и потребовалась дополнительная медикаментозная стимуляция. Таким образом, при родовозбуждении на фоне незрелой шейки матки следует говорить о сочетанном применении ЭЛАП и окситоцина.

При незрелой шейке матки эффект влияния ЭЛАП на нижний сегмент развивается медленнее (что соответствует созреванию шейки матки); в результате чего повышается активность дна матки, однако не настолько, чтобы в данной ситуации обеспечить адекватное продвижение плода по родовому каналу, следствием

чего является необходимость дополнительной утеротропной терапии. В то же время использование окситоцина в аналогичной ситуации приводит к развитию сократительной деятельности матки гипердинамического типа. В результате этого снижается эффективность работы нижнего сегмента матки, родовая деятельность становится дискоординированной, схватки — болезненными. Поэтому применение методики ЭЛАП с целью родовозбуждения является более физиологичным, т. к. эффект достигается снижением сопротивления со стороны выходного сегмента матки продвижению плода, а не форсированием, как в случае применения окситоцина, этого продвижения. Отсюда следует, что родовозбуждение с помощью ЭЛАП можно уже начинать через 2 ч с момента отхождения околоплодных вод, не опасаясь развития дискоординированной родовой деятельности.

Таким образом, ЭЛАП целесообразно применять по разработанной в ИАГ АМН СССР методике для подготовки шейки матки к родам с целью активации ее созревания и для родовозбуждения в условиях готовности организма беременной к родам при преждевременном отхождении вод. Не рекомендуется применять ЭЛАП у женщин с выраженным ожирением (II—III степень) и предполагаемой массой плода свыше 4000 г. Отсутствие нарастания темпа родов в течение 3-х ч с момента начала проведения ЭЛАП служит показанием для прекращения ее и проведения медикаментозной родостимуляции.

7.3.3. Ультразвуковое воздействие на шейку матки (Г. Г. Хечинашвили, В. В. Абрамченко, Ю. Л. Волков, Е. И. Новиков, 1982).

Предполагаемый способ используется следующим образом: от обычных серийных ультразвуковых аппаратов УТП-1, УТП-5, ЛОР-1А в диапазоне 880 кГц, обнажив предварительно зеркалами шейку матки и нанеся на электрод-излучатель масляный раствор фолликулина в количестве 10.000 ЕД, осуществляют подводку ультразвука к шейке матки. В импульсном режиме при экспозиции от 6 до 12 мин производят облучение шейки матки с наружной ее поверхности или же со стороны цервикального канала. Процедуры производят ежедневно (не более 5 дней) до получения положительного эффекта.

Такой способ подготовки мягких родовых путей позволяет за счет воздействия ультразвука и эстрогенных гормонов непосредственно на структуру шейки матки достигнуть положительного эффекта чаще всего после проведения 1—3 процедур. При ультразвуковой подготовке мягких родовых путей, как правило, отпадает необходимость в инъекциях гормонов и спазмолитиков.

Противопоказанием для применения такого метода являются опухоли шейки матки и предлежание плаценты.

7.3.4. Ламинарии.

Заслуживают внимания механические способы подготовки незрелой шейки матки к родам (В. В. Абрамченко, Е. И. Новиков, 1984). Так Е. А. Сатановская (1976) успешно использовала для этой цели метод вибродилатации шейки матки при помощи устройства собственной конструкции, Liebergman и соавт. (1977) — специальные цервикальные баллоны, Jagani и соавт. (1982) для дилатации шейки матки применяют катетер Фолея, Khanna и соавт. (1980) предложили средство для расширения шейки матки — изаптент, приготавливаемый из шелухи семян, *plantago ovata*, произрастающего в Индии. Введенный с тампоном в шейку матки изаптент вызывает постепенное нетравматическое ее расширение. При первом испытании удовлетворительный результат достигнут в 94% случаев. Ни у одной женщины патологических изменений шейки матки или микрофлоры влагалища не наблюдали.

Серьезной проблемой для акушеров-гинекологов остается травматическое повреждение шейки, а также перфорация матки при грубом, насильственном ее расширении во время операции искусственного прерывания беременности в I и III триместрах, особенно у первородящих. Травма шейки матки приводит к мелким ее разрывам, изменению пропорционального соотношения между соединительной и мышечной тканью, рубцам и истмиоцервикальной недостаточности с исходом в привычное невынашивание (Р. С. Горгиджян, В. В. Абрамченко, 1989).

Поиски оптимально эффективного, мягкого и безопасного способа расширения шейки матки заставили акушеров-гинекологов возвратиться к старому, преждевременно забытому методу лечения палочками ламинарий. *Laminaria digitata* или *Laminaria Japónica* представляет собой морские водоросли, которые растут в холодных северных морях и Японском море. Из них изготавливают плотные негнущиеся палочки диаметром 2—3 мм и длиной 6—7 см, которые нашли применение для расширения цервикального канала шейки матки. Это свойство ламинарии связано с ее гигроскопичностью при попадании в жидкую или влажную среду. Расширение цервикального канала наблюдается уже через 3—4 ч после введения палочки ламинарии и достигает максимума спустя 24 ч. К этому времени ламинария увеличивает свой поперечный размер в 4—5 раз, расширяет цервикальный канал в диаметре от 9 до 12 мм, а ее консистенция из плотной превращается в более мягкую, эластичную.

Ламинарии начали применять для постепенного и безопасного расширения цервикального канала более 100 лет тому назад в Германии, Японии, Швейцарии и некоторых других странах. Первое сообщение об эффективности этого метода было сделано в 1862 г. (Hale, Pion, 1972). В то же время и с той же целью

применяли катетеры, бужи, пружины, винты, тампоны, губки, стебли и корни растений, а также разные сорта древесины. Среди них ламинария как сравнительно безопасная в употреблении стала наиболее популярной. Были созданы специальные инструменты для введения палочек ламинария. Проводились эксперименты с палочками различных размеров и формы, в результате поляя палочка ламинарии стала пользоваться как маточный дренаж, а специально изогнутая палочка ламинарии — для введения при загибах матки. Для хранения приготовленную палочку ламинарии покрывали слоем воска, который обрабатывали антисептическим раствором. В прошлом палочки ламинарии применяли при первичной аменорее, рубцовых сужениях шейки матки, подготовке шейки матки к аборту или родам, при антенатальной гибели плода.

Сочетание длинной и короткой палочек ламинарии рекомендовалось для коррекции неправильного положения матки. Пучок ламинарий применялся для лечения атрезии влагалища.

Несмотря на то, что *Laminaria digitata* растет в холодных северных морях и морские бактерии сравнительно непатогенны для человека, инфекционные осложнения при ее применении не были редкостью. Трудности добычи ламинарии, повышенное загрязнение прибрежных морских вод в местах промысла, а также осложнения при использовании привели к постепенному сокращению применения палочек ламинарии и исчезновению сообщений о них в медицинской литературе начала XX века.

В настоящее время, несмотря на все достижения медицины, еще не найден оптимально эффективный и безопасный способ расширения цервикального канала. В связи с этим, а также благодаря современным методам стерилизации с начала 70-х годов в Японии, США, Великобритании, странах Азии и Океании вновь вернулись к старому, преждевременно забытому методу — использованию палочек ламинарий.

Сейчас их широко применяют в гинекологической практике для предоперационного расширения ригидной шейки матки у первобеременных в сроки 7—12 нед. беременности и для подготовки шейки матки к прерыванию беременности в сроки 17—25 нед, когда введение ламинарии предшествует интраамниальному вливанию гипертонического раствора мочевины и внутривенному капельному введению окситоцина (Нерн, 1972). Ламинария воздействует на шейку матки не только за счет приложения радиальной силы, но и путем удаления воды из цервикальной стромы. Шейка матки образована в основном из волокнистой соединительной ткани. Плотная мускулатура составляет немногим более 15% от массы шейки и не концентрируется в мышцы. В наибольшей степени цервикальная ткань состоит из длинных сложных молекул протеогликана, растянутых на ядрах гиалуроновой кислоты. Боковые цепи ядра гиалуроновой кислоты нагружены, и, вследствие того, что нагрузка неравноценна, молекула свертывается в длин-

ную спираль. Внутри спиральных молекул задерживаются молекулы воды: процесс цервикального расширения, по-видимому, включает извлечение молекул воды из витков спиральных молекул.

Исследование образцов шейки матки, полученных хирургическим путем до и после ее насильственного расширения при помощи металлических расширителей, показало, что вода буквально выдавливается из цервикальной стромы. Следствием этого являются радиальные и продольные разрывы эндоцервикса.

В акушерстве они используются для щадящей подготовки шейки матки к родовозбуждению у женщин с осложненным течением беременности: токсикозы второй половины беременности, гипотрофия плода, антенатальная гибель плода, резус-конфликт, отягощенный акушерский анамнез (В. В. Абрамченко, Е. И. Новиков, 1982, 1989; Tohan et al., 1979; Agress, Benedetti, 1981; Gower et al., 1982; Jeeva, Dommissse, 1982; Kazzi et al., 1982).

Мнения ученых о механизме действия ламинарий на современном этапе разделились. Установлено, что среди факторов, способствующих наступлению родов, ведущая роль принадлежит эндогенным простагландинам (В. В. Абрамченко, Н. Г. Богдашкин, 1988). По-иному расценивается на современном этапе механизм действия ламинарий. Хотя и предполагается, что гипроскопичность ламинарий является ведущей в расширении цервикального канала, выявлена их способность влиять на выработку, освобождение и разрушение маточного простагландина Φ_{2a} . Это установлено В. Уе и соавт. (1982), сообщившими о повышении концентрации в плазме крови метаболита простагландина Φ_{2a} после расширения цервикального канала ламинариями. Они исследовали 45 женщин в I триместре беременности до введения ламинарии и после ее удаления через 14—16 ч. Ширина цервикального канала до введения палочки ламинарии равнялась $3,0 \pm 0,1$ мм, а после введения — $10,2 \pm 0,2$ мм. Концентрация метаболита простагландина Φ_{2a} возрастала от $28,3 \pm 2,4$ до $43,0 \pm 2,6$ пг/мл. По мнению А. Olund и соавт. (1984), содержание простагландина Φ_{2a} повышается в результате освобождения арахидоновой кислоты (основного предшественника простагландинов) из палочек ламинарий во время их дилатации. Это сообщение подтверждается наличием в составе ламинарий фосфолипидов с содержанием арахидоновой кислоты, сопоставимым с таковым в амниотических оболочках и плаценте. Если ранее спонтанные сокращения матки, наблюдающиеся во время использования ламинарии для подготовки к аборту во II триместре беременности, объясняли миогенными и нейрогенными факторами, то недавно было высказано предположение о способности самих ламинарий стимулировать местный синтез простагландинов в шейке матки и вызывать размягчение и расширение цервикального канала. Однако мнения ученых о механизме действия ламинарий на современном этапе разделились. Если они единодушны в отношении

отведения эндогенным простагландинам ведущей роли в наступлении родов, то способность ламинарии при их введении влиять на выработку, освобождение и разрушение маточных простагландинов остается спорной. У Мапаве (1981) механизм действия ламинарий ни в коей мере не связывают со специфическим действием морской водоросли и утверждают, что любое инородное тело, введенное в цервикальный канал, имеет аналогичный эффект с разной степенью результативности. По их же мнению, длинный и тонкий резиновый буж, введенный заболочечно, может привести к прерыванию беременности в сочетании с окситоциновыми средствами или стимулировать значительные сокращения матки без окситоциновых средств. Это объясняется накоплением больших количеств простагландинов, в частности простагландина Φ_{2a} , в амниотической жидкости и плодных оболочках во II триместре беременности или в срок родов. В то же время ряд исследователей (Ye et al., 1982) не считают механическое растяжение цервикального канала причиной выброса простагландинов, в частности простагландина Φ_{2a} , так как им не удалось обнаружить достоверного увеличения содержания метаболита простагландина Φ_{2a} в плазме крови во время спонтанного расширения шейки матки в родах.

Значительное снижение концентрации метаболита простагландина Φ_{2a} после применения в течение 16 ч ацетилсалициловой кислоты позволяет тем не менее предположить, что ингибиторы простагландинсинтетазы уменьшают выработку простагландинов маткой или самой ламинарией. Последнее заключение базируется на обнаружении метаболита простагландина Φ_{2a} в солевом растворе, примененном для замачивания ламинарии.

Возможно, что наличие инородного тела (палочки ламинарии) вызывает повышение маточной активности через рефлекс Фергюссона, так как при использовании ее нередко развивается спонтанная родовая деятельность. Исследователи, настаивающие на неспецифическом механизме действия ламинарии, сравнивают ее также с катетером Фолея: он отслаивает плодный пузырь от нижнего сегмента матки и приводит к разрыву лизосом с освобождением литических энзимов (фосфолипазы А), стимулирующих синтез арахидоновой кислоты, а следовательно, и простагландинов. Это подтверждается работой Hiller и Goad (цит. по Мапаве, Мапаве, 1981) в эксперименте *in vitro*, показавшими увеличение синтеза простагландинов при механическом растяжении шейки матки. Аналогичные результаты получил Roysen на изолированных полосках миометрия при их растяжении. Наконец, повышение уровня простагландина Φ_{2a} обнаружено даже при влагалищном исследовании состояния шейки матки.

Самым распространенным методом стерилизации палочек ламинарий является их облучение в гамма-лучах. К этому моменту каждая палочка находится в индивидуальной упаковке с нитью на одном из ее концов для легкости удаления. После стерилиза-

ции ламинария готова к использованию. Некоторые авторы считают введение ламинарии врачебной манипуляцией. Для этой процедуры необходимы влагалищные зеркала, пулевые щипцы и маточные «перевязочные» щипцы, специально созданные для введения ламинарий (Dagney, 1986). Изгиб щипцов позволяет корригировать положение палочки в цервикальном канале — важный момент при гиперантефлексии и ретрофлексии матки. Для введения ламинарий необходим определенный опыт. Влагалище предварительно обрабатывают растворами бетадина, гебитана или другим антисептиком, например, димексида, хорошо зарекомендовавшим себя в акушерско-гинекологической практике (О. И. Линева, 1990), затем в зеркалах переднюю губу шейки матки фиксируют мелкими щипцами, при необходимости осуществляют зондирование цервикального канала для определения его глубины и вводят ламинарии при помощи инструмента таким образом, чтобы ее наружный конец находился на одном уровне с наружным зевом шейки матки. Для надежности палочку укрепляют во влагалище при помощи стерильной марлевой салфетки, которую некоторые авторы предпочитают дополнительно смачивать в растворе бетадина.

Таким образом, ламинария вводится так, чтобы она обязательно лежала полностью внутри цервикального канала, слегка выступая за пределы наружного зева, а внутренним своим концом заходила за внутренний зев. Если используют несколько палочек, то они все должны лежать параллельно друг другу. У пациенток с изогнутым цервикальным каналом или чрезмерно подвижной маткой (неполноценность связочного аппарата) наложение пулевых щипцов необходимо для выпрямления направления канала и ограничения подвижности матки. Захват передней губы шейки матки этими щипцами более надежен, но в случае резкой ретрофлексии предпочтительнее накладывать их на заднюю губу. Если на раннем сроке беременности появляются затруднения с введением тонкой ламинарии, то щипцы накладывают на обе губы шейки матки. Смазывание палочки несколькими каплями антисептического раствора также облегчает прохождение ламинарии по цервикальному каналу. Каждая последующая палочка легко следует по пути предыдущей до полного заполнения канала. Если появляются сомнения в правильности введения ламинарии и подозрения на наличие ложного хода, то лучше удалить ламинарии и попытаться ввести их снова через несколько дней после восстановления обычной формы цервикального канала. Одна или две стерильные, плотно свернутые марлевые салфетки, помещенные у наружного зева, позволяют удерживать ламинарии в цервикальном канале. При отсутствии салфеток не исключена спонтанная экспульсия палочек во влагалище. После использования ламинарию промывают, высушивают и повторно стерилизуют в гамма-лучах или 99% растворе этилового спирта в течение 2 сут. Некоторые ламинарии используют до 20 раз.

Для расширения цервикального канала перед операцией аборта в I триместре беременности 1—4—6 ламинариями требуется 6—12—16 ч. Введение производят амбулаторно вечером накануне госпитализации.

Методики введения ламинарий во II триместре различны, в зависимости от клинической ситуации. W. M. Негп (1984) вводил за 2 сеанса в течение 6 ч от 1 до 3 ламинарий, во 2-й день — от 4 до 12, а удаление плодного яйца производил на 3-й день. P. G. Stubblefield и соавт. (1982) в сроки от 17 до 19 нед. беременности в 1-й день применяли от 3 до 7 палочек, которые удаляли на 2-й день и тут же вводили от 7 до 19 палочек. Аборт производили на 3-й день, через 44—48 ч. Больных до аборта также вели амбулаторно.

Некоторые авторы предпочитают дополнительно с момента введения ламинарий назначать тетрациклин до 500 мг и продолжают его применять в течение 1—5 дней после их удаления. Однако по мнению S. T. Liang и соавт. (1983), усовершенствование техники стерилизации и введение ламинарий не более чем на 24 ч делают риск инфицирования минимальным. N. D. Morris и соавт. (1986) не назначали антибиотики при использовании ламинарий в I триместре, тем не менее микрофлора цервикального канала до и после применения оставалась неизменной, а чистота потенциально патогенных микроорганизмов не отличалась от таковой в контрольной группе. F. D. Darney (1986) оставлял ламинарии до 48 ч с прогрессирующей цервикальной дилатацией и без увеличения частоты амниотомий. Автор считает, что даже после прекращения набухания и приложения радиальной силы на стенки цервикального канала продолжающееся присутствие в нем ламинарий приводит к дальнейшему размягчению и сглаживанию шейки.

Из побочных влияний при использовании ламинарий отмечают легкий дискомфорт, болевые ощущения, не требующие анальгезии, и в редких случаях незначительные кровянистые выделения.

Как известно, насильственное механическое расширение цервикального канала перед искусственным абортом является причиной повреждения структуры шейки матки и приводит к истмико-цервикальной недостаточности (В. В. Абрамченко, 1973). Применение палочек ламинарий позволяет практически избежать этих осложнений и является простым, эффективным и безопасным. 11 научных центров в 9 странах мира изучали методы предоперационного расширения цервикального канала с помощью ламинарии, трех аналогов простагландина группы E и одного аналога простагландина Φ_{2a} , вводимых во влагалище первобеременным женщинам со сроком беременности от 8 до 12 нед. Результаты показали, что аналоги простагландина E несколько более эффективны, чем средняя палочка ламинарии, а та в свою очередь эффективнее 0,5 мг 15-метил-простагландина Φ_{2a} . Оба способа признаны результативными с низким числом побочных эффектов.

Степень дилатации цервикального канала колебалась в среднем от 6,5 до 7,7 мм (Krishna et al., 1986). M. Bygdeman, N. Christensen (1983) подтверждают результаты и утверждают, что палочки ламинарии — единственная (кроме простагландинов альтернатива механическому расширению шейки матки, а S. Sema и соавт. (1983) считают использование ламинарий для этих целей методом выбора.

Таким образом, палочки ламинарий широко применяются в гинекологической практике для предоперационного расширения ригидной шейки матки у первобеременных в сроки 7—12 нед. и для подготовки шейки к прерыванию беременности в сроки 17—25 нед., когда использование ламинарий предшествует интраамниальному вливанию гипертонического раствора мочевины и внутривенному капельному введению окситоцина.

Несмотря на ряд бесспорных преимуществ, при лечении ламинариями имеются осложнения. Не исключена возможность смещения палочки во влагалище, реже в матку. Аборт в обоих случаях может быть закончен, если ламинария осталась в шейке в течение нескольких часов. Из полости матки палочки удаляют большой отсасывающей кюреткой во время аборта, а ультразвуковой исследование позволяет локализовать палочку и выбрать правильное направление для канюли. Если разбухшая ламинария ущемится в шейке, необходимо одну из палочек протолкнуть в полость матки, удалить остальные, а затем эвакуировать внутриматочную ламинарию большой отсасывающей кюреткой.

При удалении ламинарий из цервикального канала перед абортом во II триместре беременности плодные оболочки могут пролабировать до уровня наружного зева, что затруднит введение нового комплекта ламинарий. Тогда, не удаляя этот пучок ламинарий, вводят дополнительные ламинарии по периферии первого комплекта. Если плодные оболочки продолжают пролабировать, несмотря на дополнительное введение ламинарий, наилучшей при достаточной дилатации шейки матки будет амниотомия и последующее быстрое опорожнение матки. Попытки заведения оболочек за внутренний зев мягкими зажимами или катетером Фолей редко бывают успешными и обычно ведут к разрыву оболочек.

Если оболочки рвутся после или во время введения ламинарий, оптимальным является скорейшая эвакуация плодного яйца. Если же дилатация шейки матки для этого недостаточна, необходимо ввести дополнительно комплект ламинарий и начать влагалищное введение простагландинов. Беременных с поздними осложнениями необходимо госпитализировать с назначением внутривенного курса антибактериальной терапии (Darney, 1986).

Недостатками метода лечения палочками ламинарии являются нечасто сопутствующая их введению острая боль, а также менее выраженная боль спастического характера во время нахождения палочек в цервикальном канале. Острую боль можно купиро-

вать парацервикальным блоком (парацервикальная анестезия), который особенно полезен первобеременным с очень плотным внутренним зевом. F. D. Darney (1986) отмечал жалобы на боль и болезненные ощущения у 29% беременных во время лечения ламинариями. Многим из этой группы больным помогли аспирин или другие ингибиторы простагландинов. Опасения, что ингибиторы простагландинсинтазы увеличат кровопотерю во время аборта, не подтвердились; наоборот, кровопотеря в основной группе уменьшилась.

В последние 5 лет в зарубежной литературе (США) появились сообщения об успешном расширении шейки матки синтетическими ламинариями, которые лишены недостатков естественных ламинарий и имеют перед ними дополнительные преимущества: 1) обеспечивают гарантированную стабильность в отношении ее стерильности, тогда как естественная ламинария несет на себе бактерии и споры некоторых микроорганизмов, не исключающих возможность инфицирования даже после их стерилизации в гамма-лучах; 2) обладает едиными, оптимальными размерами и формой, что, однако, не исключает при необходимости индивидуального подбора ламинарий по этим параметрам; 3) имеют более быстрые характеристики расширения; 4) относительно нечувствительны к давлению; 5) более точно прогнозируют получение нужного клинического результата; 6) дешевизна изготовления; 7) введение синтетической ламинарии производится средним медицинским персоналом, а естественной ламинарии — врачом.

При поисках оптимальной полимерной структуры ламинарии исследователи выделили 3 главных требования: высокая устойчивость к повышенному осмотическому давлению; крепкая полимерная решетка, сдерживающая высокое давление расширения; наличие длинного сегмента полимерной цепи для уменьшения напряжения решеток и обеспечения механической силы. Полимерная структура синтетической ламинарии состоит из 2 фаз: пластическая фаза устраняет хрупкость и увеличивает уровень диффузии воды, а кристаллическая — поддерживает (сохраняет) деформацию в одном направлении (Chvapil et al., 1982).

Необходимо отметить, что нами (В. В. Абраменко, Е. И. Новиков, 1979) была разработана совместно с сотрудниками Института высокомолекулярных соединений первая отечественная синтетическая ламинела, которая не уступала зарубежным образцам (производства Японии и США). Нами ламинела была применена у 12 беременных в III триместре беременности с целью подготовки беременных к родам. Осложнений при беременности, в родах и послеродовом периоде не выявлено. Состояние плода и новорожденного ребенка — без особенностей до выписки из стационара. Ламинела вводилась в цервикальный канал и фиксировалась к шейке матки кетгутовым швом на протяжении 24 ч. У 2-х беременных произошла экспульсия ламинелы во влагалище. У всех беременных под влиянием ламинелы произошло почти

полное сглаживание шейки матки и расширение цервикального канала до 4 см в диаметре, при этом у каждой третьей беременной отмечено спонтанное возникновение родовой деятельности. Наши наблюдения показали, что ламицел не уступает по своему эффекту простагландиновым гелям и в то же время не дает гиперстимуляции матки и ухудшения в состоянии плода за счет этой гиперстимуляции, которое может иметь место при применении простагландиновых гелей, особенно у беременных групп высокого риска (гипотрофия плода, плацентарная недостаточность, поздний токсикоз беременных, сахарный диабет, перенашивание беременности и др.).

В акушерско-гинекологической практике нашли применение синтетические ламинарии из полимерных соединений поливинилового спирта (ламицел, мероцел) и гидрогельного полимера (дилапан). И ламицел, и мероцел импрегнированы незначительным по концентрации количеством сернокислой магнезии, способствующей дополнительному впитыванию жидкости в связи с создаваемым ею осмотическим градиентом (William et al., 1982). Синтетические ламинарии стерилизуют в гамма-лучах и являются препаратами одноразового использования.

Ламицел представляет собой цилиндрическую палочку диаметром 3—5 мм и содержит 450 мг сернокислой магнезии. Средняя дилатация ламицела с диаметром 3 мм составляет 11,9 мм, с диаметром 5 мм — 12,9 мм. Приспособление (ламицел) эффективно в размягчении шейки матки в течение получаса и одному такому приспособлению необходимо всего несколько часов для расширения шейки матки достаточным образом, тогда как 3—4 ламинариям требуется для этого 24 ч. Первоначально показания к применению ламицела ограничивались расширением шейки матки перед гистероскопией, прерыванием беременности в I триместре и в более поздние сроки до 24 нед. беременности перед интраамниальным введением гипертонических растворов. В более поздних сообщениях ламицел использовали уже при доношенной беременности и незрелой шейке матки у беременных перед родо-возбуждением методом амниотомии. При сравнении эффективности ламицела и простагландина F_{2a} в свечах перед прерыванием беременности в I триместре было установлено, что при экспозиции обоих препаратов в течение 3 ч они показали клиническую результативность и были сравнимы по действию.

Некоторые клиницисты сомневаются в результативности ламицела для подготовки к опорожнению матки в конце II триместра из-за отсутствия в механизме его действия радиальной силы к цервикальному каналу. С другой стороны, это означает, что для большинства женщин ламицел менее болезнен после введения, чем естественные ламинарии. Известно о применении во II триместре с целью подготовки шейки к прерыванию беременности сначала синтетических ламинарий с последующим введением комплекса из нескольких больших естественных ламинарий. При та-

кой комбинации время, необходимое для расширения шейки, еще более укорачивается.

Мероцел напоминает по форме ламицел размером $15 \times 15 \times 75$ мм и также импрегнирован 211 мг сернокислой магнезии. Для легкости удаления тонкие нити отходят от той части мироцела, которая концом выходит за пределы наружного зева матки. По эффективности действия в размягчении и расширении шейки перед прерыванием беременности во II триместре мероцел не уступает ламицелу (William et al., 1982).

Гидрогельный полимерный дилататор (хурап) также используется в качестве шеечного расширителя. Подобно естественным ламинариям, он обладает гидрофильностью и расширяется с применением радиальной силы к стенкам цервикального канала.

Важным преимуществом перед ламинариями является быстрота, с которой набухает хурап, — от 4 до 8 мм в течение получаса, до 12 мм в течение 1 ч и до 20 мм лишь за 4 ч. Это быстрое набухание означает, что один хурап — дилататор может расширить шейку так, как несколько палочек ламинарий за значительно более короткое время. Дагпеу и соавт. (1987) исследовали сравнительную эффективность хурап — дилататора, 10 мг 16-диметил-простагландина Φ_{2a} (метенепрост) в виде влагалищных свечей и палочек ламинарий в расширении шейки матки перед абортом в I триместре. Каждый из этих препаратов вводили соответственно на 4—2, 9—4 ч до опорожнения матки. Оказалось, что хурап — дилататор (расширение цервикального канала до $9,4 \pm 1,2$ мм) результативнее палочек ламинарии (до $6,7 \pm 1,0$ мм), а та в свою очередь результативнее метенепроста (до $5,8 \pm 2,1$ мм). Ни у одной из беременных не было повреждений шейки матки, послеоперационного инфицирования или других осложнений. Однако 18% пациенток в группе с хурап — дилататором испытывали спастическую боль, тогда как в группе с ламинариями их было всего 9%.

Недавно разработана и проходит клинические испытания усовершенствованная модель хурап — дилататора под названием «дилапан». Он несколько длиннее своего предшественника и имеет плотное ядро в центре. Применение дилапана позволит исключить фрагментацию при удалении и укорачивании при набухании, которые иногда имели место при использовании хурап — дилататора. Особенно важно избежать укорочения дилататора, так как внутренний зев может остаться нерасширенным.

Таким образом, использование палочек ламинарий является эффективным и безопасным методом расширения шейки матки перед абортом в I и II триместрах беременности. Синтетические гидрофильные дилататоры и простагландины обладают сходными с ламинариями преимуществами, и их дальнейшая экспериментальная и клиническая разработка представляется перспективной (Р. С. Горгиджаниян, В. В. Абрамченко, 1989).

Эффект родовозбуждения зависит от состояния шейки матки и поэтому заслуживают внимания механические способы подго-

товки незрелой шейки матки (В. В. Абрамченко, Е. И. Новиков, 1984).

Наиболее удачными препаратами, использовавшимися для созревания шейки матки в родах, были простагландиновые гель и гель с эстрогенами, вводимые во влагалище или экстраамниально (Johnson et al., 1985). Опасность введения простагландинов заключается в возможной стрессовой реакции плода и гиперстимуляции сократительной активности матки. Johnson и соавт. (1985) считают, что беременные, получавшие простагландины для созревания шейки матки перед родовозбуждением, должны быть отнесены к группе высокого риска интранатальной гибели плода. Использование палочек ламинарий для созревания шейки матки снижает частоту неэффективного родовозбуждения, кесарева сечения, уменьшает время от начала родовозбуждения до родов и продолжительность самих родов (Agress et al., 1981; Kazzi et al., 1982).

Можно поставить под сомнение возможность применения простагландинов при каких-либо заболеваниях плода, его гипоксии и особенно при отсутствии аппаратуры для постоянного кардиотокографического наблюдения за его состоянием. Именно в этих случаях ламинарии, не провоцирующие чрезмерные маточные сокращения, наиболее показаны. При отсутствии эффекта от простагландинов возникают показания для введения ламинарий, что позволяет в дальнейшем произвести амниотомию. Их применение показано и при непереносимости простагландинов. В доступной нам литературе был описан лишь один случай антенатальной гибели плода при использовании ламинарий для быстрого созревания шейки матки у пациентки со сроком беременности 35 нед., многоводием и сахарным диабетом (Agress, Benedetti, 1981). M. Jeeva, J. Dommissse (1982) сравнивали эффект подготовки шейки матки перед родовозбуждением 2—3 палочками ламинарий в течение 16 ч (1-я группа) и 4 мг ПГЕ₂, вводимым во влагалище (2-я группа), у беременных с осложненным течением беременности (токсикозы второй половины беременности, резус-конфликт, антенатальная гибель плода, гипотрофия плода, отягощенный акушерский анамнез и др.). Через 16 ч были в родах 30% беременных 1-й группы и 40% женщин 2-й группы. Диаметр цервикального канала увеличился в 1-й группе с 5 до 20 мм, а во 2-й — с 5 до 10 мм. Оценка шейки матки по шкале Бишопа выявила изменения в 1-й группе с 4 до 6,5 балла, а во 2-й группе с 4 до 4,5 балла.

В 1-й группе не было материнской и неонатальной инфекции, а также преждевременного отхождения вод. Подобные же результаты были получены N. Tohan и соавт. (1979) и R. Gower и соавт. (1982). Одновременно с дилатацией шейки подвергалась размягчению и сглаживанию.

Беременным, у которых введение ламинарий не приводило к спонтанному возникновению родовой деятельности, требовалась

значительно меньшая доза окситоцина для родовозбуждения, чем в контрольной группе. Процент успешной индукции родов, ее продолжительность и длительность безводного промежутка были примерно одинаковыми в 1-й и 2-й группах. Эндометрит встречался с одинаковой частотой. Неонатальной инфекции не было.

Таким образом, палочки ламинарий настолько улучшают состояние шейки матки, что позволяет произвести амниотомию и удачно индуцировать роды. Этим выводам, однако, противоречат исследования G. Kazzì и соавт. (1982), наблюдавших значительное увеличение частоты инфекционных осложнений как у женщин, так и у новорожденных при использовании ламинарий с целью созревания шейки матки. По мнению этих авторов не рекомендуется применение ламинарий до детального изучения флоры цервикального канала.

Таким образом, представляется необходимым скорейшая разработка и внедрение в акушерско-гинекологическую практику эффективного и безопасного метода расширения цервикального канала шейки матки ламинариями.

Наиболее перспективным, очевидно, может быть использование с этой целью синтетических ламинарий (В. В. Абрамченко, Р. С. Горгиджян, Е. И. Новиков, 1989).

Использование палочек ламинарий является эффективным и безопасным методом расширения шейки матки перед абортом в I и II триместрах беременности. Синтетические гидрофильные дилататоры и простагландины обладают сходными с ламинариями преимуществами, и их дальнейшая экспериментальная и клиническая разработка представляется перспективной (Р. С. Горгиджян, В. В. Абрамченко, 1989).

Глава VIII. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПОДГОТОВКИ БЕРЕМЕННЫХ К РОДАМ

8.1. Комплексная медикаментозная терапия

Исследования последних лет показали, что прогестерон и эстрогены играют лишь вспомогательную роль в наступлении родов. Точное значение гормонов надпочечников плода в этом процессе не установлено; однако считается, что они также имеют вспомогательное значение. На основе экспериментальных и клинических исследований обсуждено значение различных факторов, участвующих в возникновении родовой деятельности. Начальным фактором, участвующим в подготовке миометрия к родам, является активация функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы плода в 34—36 нед. беременности с повышением выделения АКТГ и кортизола. Повышение уровня кортизола сопровождается стимуляцией синтеза предшественников эстрогенов (ДГЭАС), усилением процессов метаболизма прогестерона с существенным снижением действия прогестеронового блока, с возрастанием потенциала возбудимости миометрия. Другим фактором, стимули-

рующим сократительную активность матки, является окситоцин, продуцируемый в организме плода и матери и обеспечивающий продукцию простагландинов за счет ишемии миометрия и освобождения кальция в клетках. Третьим индуктором родов являются простагландины. Они ингибируют задержку кальция в клетке, освобождение которого сопровождается сокращением миометрия.

Стимуляция мышцы матки во время родов осуществляется в результате взаимодействия окситоцина и ПГФ_{2а}. Предполагают, что окситоцин играет наиболее важную роль в начальной фазе родов, тогда как для их прогрессирования необходим повышенный синтез ПГФ_{2а}. Роль ПГЕ₂ в процессе родов пока не установлена, однако, он, очевидно, необходим для созревания шейки матки. Обнаружение максимальных концентраций рецепторов окситоцина в миометрии в родах является подтверждением того, что этот гормон индуцирует «пусковой механизм» сокращений матки. Важное значение имеют факторы, регулирующие образование рецепторов, к числу которых предположительно относятся стероиды. Окситоцин является одним из стимуляторов, повышающих синтез простагландинов в матке. Сочетание увеличенного содержания рецепторов окситоцина в тканях матки и повышенная активность простагландин-синтетазы являются решающими факторами в механизме развития родов. Образование во время родов разрыва соединений между клетками миометрия необходимо для синхронизации и прогрессирования его активности.

Очевидно, координирование образования рецепторов окситоцина, синтеза простагландинов и образования разрывов имеет важное значение для наступления и поддержания родовой деятельности. При этом роль плода заключается в его влиянии на продукцию плацентарных эстрогенов, механическое расширение шейки и матки, секрецию гипофизарных гормонов и других стимуляторов синтеза простагландинов. (В. В. Абрамченко, Е. И. Новиков, 1984; В. В. Абрамченко, А. В. Венцкаускас, Е. И. Новиков, 1989; Fuchs, Fuchs, 1984; Schneider, Korte, 1986 и др.).

8.1.1. Сенсibilизация матки перед родовозбуждением.

В литературе последних лет активно обсуждаются вопросы о механизмах, эффективности и целесообразности использования в акушерской практике традиционного метода подготовки шейки матки и сенсibilизации миометрия перед родовозбуждением с помощью эстрогенов, витаминов и АТФ. В настоящее время имеются противоречивые данные об изменении уровня стероидных гормонов во время беременности. Часть исследователей утверждает, что стероидные гормоны активизируют процессы созревания шейки матки и сенсibilизации миометрия, другие не получили доказательств участия стероидных гормонов в этих процессах. Отсутствуют и доказательства их значения в патогенезе преждевременных родов или перенашивания беременности.

В зарубежной литературе вообще нет сообщений об использовании эстрогенов для подготовки шейки матки перед родами или сенсбилизации миометрия.

Многие авторы отрицают необходимость применения эстрогенов перед родовозбуждением при преждевременном отхождении околоплодных вод. (Ат. Кацулов, 1986). И. В. Дуда (1989) справедливо указывает, что стало традиционным выражение «создание гормонально-витамино-глюкозо-кальциевого фона», определяющее сущность предродовой подготовки. Различные методы предродовой подготовки отличаются между собой дозами медикаментозных средств, способом и продолжительностью их введения. Так, введение гормонов рекомендуется в дозах от 10000 до 60000 ЕД в сутки и более, от 1 до 6 инъекций в сутки в течение 1—10 дней.

Нами разработана комплексная медикаментозная терапия, которая включает гормональные, ферментативные и спазмолитические препараты, а также некоторые средства, стимулирующие процессы тканевого обмена. Указанная комплексная терапия продолжается не более 10—12 дней. Если за это время не наступает оптимально выраженная готовность, прибегают к другим методам подготовки к родам.

8.1.2. Введение эстрогенов.

В качестве гормональных препаратов, назначаемых при проведении комплексной терапии, используются эстрогены, применение которых следует считать обоснованным по нескольким соображениям. Во-первых, под влиянием эстрогенных гормонов перестраивается (активизируется) деятельность центрального и периферического отделов нервной системы, что немаловажно для осуществления ряда сложных многоступенчатых рефлекторных реакций, имеющих прямое отношение к осуществлению родового акта. Во-вторых, эстрогены повышают чувствительность нервно-мышечного аппарата матки к ряду биологически активных веществ (окситоцину, ацетилхолину, гистамину и др.), вызывающих сократительную активность миометрия. В-третьих, эстрогены оказывают большое влияние на обменные процессы в матке в целом и в ее шейке, в частности, во многом обуславливая наступление зрелости последней. И, наконец, в-четвертых, под влиянием эстрогенных гормонов улучшается маточно-плацентарное кровообращение, что имеет немаловажное значение при досрочном родоразрешении женщины в связи с тяжелым осложнением акушерского или экстрагенитального происхождения.

Если нет необходимости в безотлагательном прерывании беременности, мы прибегаем к планомерному насыщению организма женщины эстрогенами в течение нескольких суток. Для этого производится внутримышечное введение одного из эстрогенных препаратов (чаще всего фолликулина или синестрола) в количестве 20 тыс. ЕД по 2 раза в сутки. Такая терапия эстрогенами

продолжается не менее 2—3 и не более 10—12 суток. В случае наступления положительного эффекта (появления хорошо выраженных признаков готовности к родам) двукратное введение эстрогенов в сутки должно быть прекращено, после чего необходимо назначить родовозбуждающую терапию. Непосредственно перед назначением родовозбуждения (за 2 ч до его начала) необходимо произвести последнюю инъекцию эстрогенов в количестве 20 тыс. ЕД, причем с целью ускорения всасывания препарат вводится в смеси с 1 мл наркозного эфира.

Мы считаем противопоказанным столь длительное введение эстрогенов в тех случаях, когда у беременной обнаруживаются признаки печеночной недостаточности (обострение хронического заболевания печени инфекционного и неинфекционного происхождения, тяжелое течение позднего токсикоза по типу гепатопатии и др.).

8.1.3. Применение лидазы.

Введение эстрогенов, как правило, должно сочетаться с применением ферментного препарата лидазы (промышленного аналога гиалуронидазы). Предпосылкой для назначения такой терапии являются итоги экспериментальных и клинических наблюдений ряда авторов, показавших, что под влиянием гиалуронидазы наступает деполимеризация основного вещества шейки матки, «цементирующего» ее коллагеновый каркас. При этом плотно скрепленная коллагеновая сеть разволакивается и отекает, что клинически выражается в нарастающем размягчении и разрыхлении тканей шейки и в увеличении их растяжимости.

В отличие от большинства авторов, применявших препараты гиалуронидазы местно, т. е. вводивших их непосредственно в шейку матки, мы прибегаем к обычным внутримышечным инъекциям лидазы. Нами установлено, что эффективность действия препарата на состояние шейки не зависит от пути его введения. Более того, после местного применения лидазы мы неоднократно наблюдали повышенную кровоточивость тканей шейки в месте их прокола иглой (Г. Г. Хечинашвили, В. В. Абрамченко, Ю. Л. Волков, Е. И. Новиков, 1982).

Лидазу необходимо вводить по одному разу в сутки в количестве 0,1 сухого вещества, разведенного в 5 мл 0,5% раствора новокаина. Согласно нашим клиническим наблюдениям, а также литературным данным, действие лидазы потенцируется эстрогенами. Поэтому мы считаем целесообразным начинать введение лидазы после предварительного 3—4-дневного применения эстрогенов. Следовательно, лидаза должна вводиться в течение не более 8—9 суток.

От введения лидазы следует воздержаться при обнаружении у женщины признаков острых или хронических инфекционных заболеваний — воспалительных процессов. Противопоказанием для применения лидазы является также наличие рубцов на матке

в результате перенесенных в прошлом хирургических вмешательств.

8.1.4. Применение спазмолитических средств.

При назначении спазмолитических препаратов следует рассчитывать на расслабляющее их действие на область внутреннего зева, которому во время беременности приписывается роль своего рода сфинктера, способствующего удержанию плодного яйца в утробе матери. По мере прогрессирования беременности обнаруживается так называемое краниокаудальное уменьшение содержания мышечной ткани в матке в целом и в ее шейке в частности. В связи с этим при поздних сроках беременности особо четко выражено преимущественное содержание мышечных элементов шейки матки именно в области внутреннего ее зева, где они представлены главным образом в виде циркулярно расположенных гладкомышечных волокон.

Введение спазмолитиков и эстрогенов необходимо начинать одновременно. Обычно назначаются 3 препарата, обладающие спазмолитическими свойствами: 1) экстракт красавки (белладонны) густой в виде ректальных свечей по 0,015 два раза в сутки; 2) но-шпа в таблетках по 0,04 г два раза в сутки внутрь, или в виде 2% раствора по 2 мл внутримышечно, также два раза в сутки и 3) дибазол в порошках по 0,02 г 3 раза в сутки внутрь или в виде 0,5% раствора по 6 мл внутримышечно два раза в сутки; 4) спазмолитин в таблетках по 0,005—0,1 2 раза в сутки внутрь; 5) галидор в таблетках по 0,05—0,1 2 раза в сутки внутрь или по 2 мл внутримышечно два раза в сутки.

8.1.5. Применение средств, стимулирующих процессы тканевого обмена.

Чаще всего показанием для досрочного родоразрешения женщины является тяжелая форма акушерской или экстрагенитальной патологии, сопровождающаяся рядом нарушений в обмене веществ и окислительно-восстановительных процессов в организме.

Поэтому введение эстрогенов, лидазы и спазмолитиков при необходимости следует сочетать с применением ряда средств, стимулирующих процессы тканевого обмена. Так, например, с целью усиления окислительно-восстановительных процессов в организме, пополнения его энергетических ресурсов и повышения работоспособности миометрия целесообразно вводить парентерально в обычно принятых дозах — 5—10% растворы глюкозы, внутривенно, капельно в количестве 500—1000 мл, растворы витаминов группы С и группы В, а также кокарбоксилазу или АТФ.

Непосредственно перед планируемым родовозбуждением полезно назначить препараты кальция (глюконат кальция внутримышечно или внутривенно). Введение указанных препаратов необходимо сочетать с оксигенотерапией, чаще всего в виде обычных ингаляций увлажненного кислорода.

Необходимо подчеркнуть, что описанная выше комплексная медикаментозная терапия, направленная на искусственное формирование состояния готовности женщины к родам, должна сочетаться с назначением симптоматических средств (мочегонных, гипотензивных, сердечных, седативных и др. препаратов), необходимых для лечения заболевания, являющегося показанием для досрочного прерывания беременности.

8.2. Подготовка к родам инфузионной терапией сигетином

Сигетин — дикалиевая соль мезо-3,4-ди-(пара-сульфофенил)-гексана — является структурным аналогом синтетического соединения эстрогенного действия синэстрола, но, в отличие от последнего, не обладает эстрогенным действием. Однако в силу структурного сходства он сохранил ряд метаболических свойств, присущих эстрогенам. Препарат, как это было показано в эксперименте и в клинике, улучшает плацентарное кровообращение и его применяют в акушерской практике как лечебное и профилактическое средство при внутриутробной гипоксии плода (Н. Л. Гармашева, Н. Н. Константинова, 1985). При признаках угрожающей или начавшейся гипоксии плода беременной или роженице вводят внутривенно 2—4 мл 1% раствора сигетина в 20—40 мл 20% раствора глюкозы. Введение сигетина можно повторить через 30 мин — 1 ч. Для профилактики гипоксии плода беременной вводят внутримышечно или внутривенно по 1—2 мл 1% раствора ежедневно в течение 10 дней.

М. Д. Курский и соавт. (1988) при изучении влияния стимуляторов сокращения матки на активный и пассивный транспорт Ca^{2+} во фракции сарколеммы миометрия установили, что сигетин не влиял на пассивный выход Ca^{2+} из везикул, но подавлял активное накопление в них катиона. По-видимому, сигетин непосредственно воздействует на систему активного транспорта Ca^{2+} .

Сигетин является неконкурентным ингибитором кальциевого насоса сарколеммы миометрия. Таким образом, сигетин в отличие от хинина неконкурентно ингибирует АТФ-зависимый транспорт Ca^{2+} .

М. Д. Курский и соавт. (1988) полагают, что действие сигетина как стимулятора сокращения гладкой мышцы матки опосредуется подавлением активности системы Mg, АТФ-зависимого выброса Ca^{2+} из клеток миометрия в межклеточное пространство. Эти данные подтверждаются и другим обстоятельством. Как показано в экспериментальных исследованиях Г. К. Степанковской и соавт. (1988) при беременности 39—40 нед. и в I периоде родов Mg^{2+} — АТФ-зависимое накопление Ca^{2+} во фракции сарколеммы имеет характер активного трансмембранного процесса. Показано, что фракция сарколеммы обладает наибольшими по сравнению с фракциями других субклеточных структур значениями активностей Ca^{2+} и Mg^{2+} -АТФ-азы.

По данным Н. Н. Константиновой (1966), сигетин в дозе 20 мг (2 мл 1% раствора) не оказывает достаточного лечебного эффекта.

Поэтому для подготовки беременных к родам при нарушении жизнедеятельности плода по данным клиники и кардиотокографии, во время патологического прелиминарного периода и незрелой шейке матки, при несвоевременном отхождении околоплодных вод, при слабости родовой деятельности на фоне недостаточной готовности организма к родам нами разработана методика инфузионной терапии сигетином в оптимально эффективной дозе — 200 мг внутривенно, капельно. С этой целью 20 мл 1% раствора сигетина растворялись в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% растворе глюкозы и вводились внутривенно капельно с частотой по 10—12 кап. в минуту в течение нескольких часов. Нами (Е. И. Новиков, В. В. Абрамченко, 1982) у 182 беременных был применен сигетин по указанной методике. Из них — 53 беременным для подготовки к родам, 48 — совместно с родовозбуждением при преждевременном излитии вод, 46 женщинам — для лечения патологического прелиминарного периода, 35 роженицам — при слабости родовой деятельности. 123 женщины были первородящими, 59 — повторнородящими. Частота осложнений беременности у первородящих составила 31,67% (33), у повторнородящих — 32,2% (19). Сопутствующие заболевания у первородящих отмечены в 59,3%, а у повторнородящих — в 74,5%.

До применения сигетина незрелая шейка матки выявлена у 26 беременных, на следующие сутки после введения сигетина незрелая шейка матки была у 19 женщин — у 7 (26,9%) из 26 беременных произошло созревание шейки матки.

Нами проведен анализ продолжительности родов у первородящих и повторнородящих женщин, которым проводилась инфузионная терапия сигетином с целью подготовки к родам. После подготовки к родам инфузиями сигетина длительность родов у первородящих составила $13,5 \pm 1,2$ ч, а у повторнородящих — $10,8 \pm 0,9$ ч. В контрольной группе соответственно $17,2 \pm 1,1$ ч и $12,4 \pm 1,3$ ч ($p < 0,05$). После подготовки к родам инфузиями сигетина частота преждевременного и раннего отхождения околоплодных вод составила в исследуемой группе у первородящих 37,5%, у повторнородящих — 38,1%, а в контрольной группе — соответственно 55,07% и 56,7%.

Анализ частоты оперативных вмешательств у женщин исследуемой и контрольной групп не выявил существенного различия между ними. Так, оперативным путем в основной группе роды закончились у 13,2% женщин, из них операцией кесарева сечения — у 7,5%. В контрольной группе частота оперативного родоразрешения составила 15,1%, в том числе абдоминальное родоразрешение у 9,4%. Также не отмечено различия в частоте и величинах кровопотерь в последовом периоде в основной и конт-

рольной группе, которая составила соответственно 182 ± 17 мл и 194 ± 18 мл ($p > 0,05$).

Новорожденные оценивались по шкале Апгар. При этом в группе с сигетином 90,5% детей родились с оценкой по шкале Апгар 8—10 баллов. Оценку 7—6 баллов имели 5,1% детей и меньше 6 баллов — 3,7% детей. В контрольной группе соответственно — 80,1%, 11,3% и 8,4%. Перинатальная смертность в основной группе составила 1,89%, в контрольной группе — 3,77%.

Таким образом, мы пришли к заключению, что подготовка беременных к родам инфузионной терапией сигетином в дозе 200 мг, внутривенно, капельно приводит к созреванию шейки матки, уменьшению продолжительности родов и улучшению состояния плода и новорожденного ребенка.

Вторую группу обследованных, у которых применялась инфузионная терапия сигетином, составили 48 женщин с доношенной беременностью и преждевременным излитием околоплодных вод при отсутствии родовой деятельности. Первородящих было 33, повторнородящих — 15. У беременных этой группы зрелая шейка матки была у 27 женщин, незрелая — у 21.

При преждевременном отхождении околоплодных вод мы придерживались тактики ведения родов, принятой на XII Всесоюзном съезде акушеров-гинекологов. У данного контингента женщин введение сигетина сочеталось с родовозбуждением не ранее 6 ч безводного промежутка. Родовозбуждение проводилось по медикаментозной схеме, принятой в Институте акушерства и гинекологии АМН СССР: 30 мл касторового масла внутрь, затем делают очистительную клизму. После этого дают внутрь солянокислый хинин в дозе 0,05 г через каждые 15 мин, всего 4 порошка. Далее внутримышечно вводят раствор окситоцина по 0,2 мл через каждые 30 мин, всего 5 инъекций. Если требуется продолжить родостимуляцию, то через 2 ч назначают солянокислый хинин и окситоцин по той же схеме.

В настоящее время ряд акушеров предпочитают применять внутривенно окситоические средства — окситоцин или простагландины группы Ф и Е с этой целью внутривенно, капельно. Однако, как было показано М. Д. Курским и соавт. (1988), роль ряда окситоических средств в регуляции кальциевого обмена в миометрии не исследована. Авторами было показано, что хинин (10^{-6} — 10^{-3} М) не влиял на активный транспорт Ca^{2+} , но при концентрации 10^{-2} М на 32% подавлял накопление катиона. Чем же обусловлено снижение аккумуляции катиона: ингибированием активности кальциевого насоса или увеличением пассивной проницаемости мембранных везикул для ионов Ca^{2+} ? Хинин при концентрации более 10^{-3} М резко усиливал этот процесс. Хинин в концентрации 10 мМ вызывал также освобождение Ca^{2+} из везикул, в которых катион был накоплен посредством Mg, АТФ-зависимого процесса. При этом изменение скорости хининзавис-

мого выхода Ca^{2+} из везикул сарколеммы от концентрации в них катиона подчиняется кинетическим законом простой диффузии. Авторы показали, что хининзависимый выход Ca^{2+} из везикул осуществляется не по канальным структурам, а за счет увеличения неспецифической проницаемости мембран к Ca^{2+} . Этим же, по-видимому, объясняется и ингибирующее влияние хинина (более 10^{-4} М) на уровень энергозависимого накопления Ca^{2+} везикулам и сарколеммы, определяемый двумя противоположно направленными процессами: Mg, АТФ-зависимым накоплением и пассивным выходом Ca^{2+} из везикул по градиенту концентрации. Вероятно, снижение в присутствии хинина (10^{-2} М) уровня аккумулярованного в везикулах сарколеммы Ca^{2+} является следствием увеличения неспецифической проницаемости плазматической мембраны для этого катиона. В связи с предположением о том, что хинин увеличивает неспецифическую проницаемость плазматической мембраны клеток миометрия для Ca^{2+} , возник вопрос о том, что хинин может нарушать целостность мембранных везикул. М. Д. Курский и соавт. (1988) показали, что сброс мембранного потенциала обусловлен резким повышением неспецифической проницаемости сарколеммы под воздействием хинина, но не сигетина. Итак, хинин в диапазоне концентраций 10^{-3} — 10^{-2} М резко увеличивал скорость пассивного выхода Ca^{2+} из везикул сарколеммы, тогда как сигетин в том же диапазоне концентраций не влиял на этот процесс. Тот факт, что хинин усиливает скорость выхода ионов Ca^{2+} , накопленных путем пассивного уравнивания либо в АТФ-зависимом процессе, свидетельствует об увеличении кальциевой проницаемости мембранных везикул. Хинин повышает неспецифическую проницаемость сарколеммы.

Таким образом, хинин увеличивает проницаемость сарколеммы не только для Ca^{2+} , но и для одновалентных катионов, тогда как сигетин не оказывает подобного влияния.

Предпринятое на фоне введения сигетина родовозбуждение у 97,9% беременных второй группы было эффективным, тогда как в контрольной группе эффект родовозбуждения составил $89,7 \pm 2,8\%$ ($p > 0,05$). Средняя продолжительность родов в исследуемой группе составила у первородящих $13,1 \pm 2,2$ ч, у повторнородящих — $7,6 \pm 0,6$ ч, в контрольной группе соответственно $14,6 \pm 2,6$ ч и $12,2 \pm 0,9$ ч ($p < 0,01$ для повторнородящих).

У 95,8% новорожденных этой группы оценка по шкале Апгар составила 7—10 баллов и у 4,2% детей — 6—5 баллам, в контрольной же группе количество детей с оценкой их состояния по шкале Апгар 5—6 баллов составило 10,3% ($p > 0,05$).

Перинатальная смертность во второй исследуемой и контрольной группах отсутствовала.

Также был произведен анализ оперативного родоразрешения. В контрольной группе 4 родов закончены операцией кесарева сечения (10,3%) в связи с отсутствием эффекта от медикаментозного родовозбуждения и нарастанием безводного промежутка;

в исследуемой группе частота оперативного родоразрешения составила 8,33% ($p > 0,05$), однако лишь в 2 наблюдениях роды были закончены абдоминальным путем, а у 2-х рожениц было произведено укорочение II периода родов наложением выходных акушерских щипцов, показанием для которого послужили экстрагенитальные заболевания матери.

Величина кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах у женщин исследуемой и контрольной групп была соответственно $176,1 \pm 15$ мл и 132 ± 8 мл ($p > 0,05$).

В заключение можно сказать, что эффективность медикаментозного родовозбуждения по схеме Штейна-Курдиновского увеличивается при совместном его применении с инфузионной терапией сигетином.

Третью исследуемую группу женщин, которым внутривенно капельно вводили сигетин, составили 46 беременных с патологическим прелиминарным периодом, из них 32 женщины были первородящими, а 14 — повторнородящими. Контрольную группу составили 116 беременных с патологическим прелиминарным периодом, которым не производили никаких вмешательств, из них первородящих было 79, повторнородящих — 37.

При лечении патологического прелиминарного периода инфузионной терапией сигетином оценивали состояние шейки матки, время и характер перехода прелиминарных схваток в родовые, среднюю продолжительность родового акта и количество оперативных вмешательств, среднюю величину кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах и состояние родившихся детей (по шкале Апгар). В исследуемой группе зрелая шейка матки имела место у 29 беременных, незрелая — у 17 женщин.

Через 4—5 ч от начала инфузионной терапии сигетином отмечалось спонтанное развитие родовой деятельности у 78,3% женщин. Средняя продолжительность родового акта у первородящих составила $13,2 \pm 0,8$ ч и у повторнородящих — $8,4 \pm 0,99$ ч, а в контрольной группе соответственно — $17,3 \pm 1,3$ и $12,7 \pm 0,8$ ч ($p < 0,01$). Проанализировав данные о несвоевременном излитии околоплодных вод, мы не нашли существенного различия между исследуемой и контрольной группами: 26,09% (12 женщин) и 24,1% (28 женщин).

В исследуемой группе у 1 женщины (2,17%) роды были закончены операцией кесарева сечения, а в 1 случае — при помощи выходных акушерских щипцов. Общий процент оперативного родоразрешения составил 4,3%, в контрольной группе он равнялся 6,7%; в 2-х наблюдениях роды закончены операцией кесарева сечения (1,7%), в 3-х — выходные акушерские щипцы (2,5%), в 3-х наблюдениях — выходной вакуум-экстрактор (2,5%). При исключении оперативного способа родоразрешения (кесарево сечение) общий процент кровопотери, превышающий 400 мл, в контрольной группе составил 6,9%, а в исследуемой — 6,5%.

95,6% ± 3,2% детей в исследуемой группе родились в хорошем состоянии с оценкой по шкале Апгар 8—10 баллов, в контрольной группе у 83,6 ± 3,5% новорожденных состояние здоровья было оценено по шкале Апгар 8—10 баллов ($p < 0,01$).

Таким образом, можно сказать, что инфузионная терапия сигетином может быть использована для лечения патологического прелиминарного периода, она оказывает благоприятное воздействие на состояние внутриутробного плода, а также уменьшает длительность родов.

Наши данные нашли подтверждение в работе венгерского ученого Д. Дери (1974), который перед стимуляцией за сутки до родов проводил тест на чувствительность к окситоцину и при отрицательном тесте вводил сигетин. Д. Дери выявил, что продолжительность родов при применении сигетина короче чем при применении синэстрола и других препаратов, содержащих эстрогены. Эстрогены были эффективны в 60—65% случаев. Сигетин был более эффективен. По мнению Д. Дери, действие сигетина — подготовительное. При отрицательной пробе на окситоцин после введения сигетина во всех случаях возникали регулярные схватки. Следует подчеркнуть, что все показатели состояния новорожденных по шкале Апгар в той группе, где применялся сигетин, были выше 8 баллов и в 85% — 10 баллов, что превышает показатели состояния новорожденных, родившихся в физиологических условиях.

Преимуществом внутривенного введения сигетина перед пероральным является его немедленное воздействие — усиление маточно-плацентарного кровообращения. Дозы сигетина 40—60 мг способствуют уменьшению частоты внутриутробной гибели плодов, снижению числа случаев перенашивания беременности без повышения случаев оперативного родоразрешения. Д. Дери также применял сигетин по 2 таблетки 3 раза в день с целью досрочного прерывания беременности (общая доза составляла 600 мг). Применение сигетина оказалось эффективным во всех случаях и при этом не было выявлено побочных реакций. Исследования автора показали, что под влиянием сигетина возрастает синтез простагландинов и улучшается их реализация.

При определении тактики ведения беременных с рубцом на матке существенное значение имеет состояние рубца и степень биологической готовности к родам. По нашим данным, у этого контингента беременных, биологическая готовность к родам выявлена лишь у 4 беременных (4,7%), у остальных женщин (95,3%) она отсутствовала. Это очень существенно, особенно при консервативном ведении родов у женщин с рубцом на матке. Для проведения комплекса мероприятий по подготовке беременной к родам необходимо госпитализировать женщину за 2—3 нед. до родов.

По нашим данным (В. В. Абрамченко, Е. А. Ланцев, 1985) инфузионная терапия сигетином, проводимая в последнем триместре беременности в течение 3—4 дней, ведет к более быстрому,

чем при применении эстрогенов, созреванию шейки матки. Эти данные имеют существенное значение, так как активность нижнего сегмента и базальный тонус матки при наличии рубца снижены, что определяется при измерении этих показателей во время операции кесарева сечения с помощью двухканальной внутренней гистерографии. В связи с этим при консервативном ведении родов у женщин с рубцом на матке возрастает роль подготовки шейки и нижнего сегмента матки. Наши исследования показали, что применение сигетина в дозе 200 мг внутривенно капельно не изменяло в крови рожениц концентрацию эстрадиола и прогестерона, определяемой радиоиммунным методом. Следует полагать, что и до настоящего времени механизм действия сигетина окончательно не выяснен, хотя клинически отмечен выраженный терапевтический эффект на моторную активность матки и состояние внутриутробного плода.

Таким образом, на основании собственных данных и литературы, можно сделать вывод, что инфузионная терапия сигетином у беременных и рожениц способствует ускорению процесса созревания шейки матки, оказывает умеренное нормализующее действие на сократительную деятельность матки и благоприятное влияние на плод.

8.3. Антиоксиданты и антигипоксанты при подготовке беременных к родам

Обоснованием для применения антиоксидантов и антигипоксантов для подготовки беременных к родам и улучшения состояния плода послужили данные литературы и собственные исследования о том, что экстремальные факторы риска, воздействуя на организм, могут провоцировать неадекватное напряжение, а затем и истощение антиоксидантной системы, что в конечном итоге может привести к срыву ее функционирования. Согласно полученным данным, можно предположить, что в условиях несостоятельности антиоксидантной системы организма беременной «мишенью» для биологического действия патогенных агентов (дисульфидов, перекисных соединений, синглетного кислорода и др.) являются белки, нуклеиновые кислоты, субстраты липидной природы, окисление которых приводит к их модификационным изменениям и как следствие этого к нарушениям биологической активности, синтеза, транспорта ферментов, гормонов, витаминов, медиаторов, изменениям рецепции, мембранной проницаемости, а также к энергетическому дефициту и нарушениям транспорта гемоглобином кислорода и утилизация его тканями. Указанные нарушения приводят к радикальным изменениям режимов жизнедеятельности организма и в конечном итоге к дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты.

Нами (В. В. Абрамченко, Е. В. Костюшов, В. В. Соколовский, 1982, 1988) разработан новый метод подготовки беременных к ро-

дам при осложненном течении беременности (поздний токсикоз беременных и др.) путем применения триады препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами — унитиола, аскорбиновой кислоты и токоферола (витамина Е).

Методика введения: раствор унитиола 5% — 5 мл в сочетании с 5 мл 5% раствора натриевой соли аскорбиновой кислоты вводят внутривенно капельно на 5% растворе глюкозы в количестве 500 мл. Токоферол вводят внутрь в капсулах по 0,2 г два раза в сутки. Курс подготовки 4—6 суток.

Показания для применения этой триады лекарств: поздний токсикоз беременных, при котором часто наблюдается отсутствие биологической готовности к родам, при наличии осложнений беременности и симптомов гипоксии плода и при слабости родовой деятельности на фоне недостаточно зрелой шейки матки, а также при преждевременном отхождении вод и доношенной беременности и незрелой шейки матки.

Изучение особенностей течения беременности и родов у обследованных женщин показало, что в условиях применения триады (унитиола, аскорбиновой кислоты, токоферола) в 3 раза снизилось количество запоздалых родов, в 3 раза уменьшилось количество патологических кровопотерь в последовом и раннем послеродовом периодах и в 2,5 раза уменьшилось количество оперативного родоразрешения. Средняя продолжительность родов сократилась у первородящих с $16,4 \pm 3,8$ ч до $9,6 \pm 2,3$ ч. Эти данные дают основание считать, что применение этих веществ способствует улучшению обменных процессов в миометрии, улучшению кровоснабжения и повышению маточной активности.

На основании клинико-экспериментальных исследований (В. В. Абрамченко, В. Н. Моисеев, 1987, 1988) мы пришли к выводу, что наиболее эффективными антигипоксантами следует считать амтизол и тримин. Применение циклической формы гутимины (амтизола) и тримина соответственно в дозах 50—100 мг/кг массы тела и 15 мг/кг способствовало улучшению состояния плода и незначительно повышало маточную активность, одновременно отмечено улучшение в состоянии шейки матки, вероятно, за счет улучшения оксигенации организма матери и плода и улучшения энергетических процессов в миометрии. Данные гистерографии показывают, что амтизол не повышает базальный тонус матки, а лишь незначительно увеличивает частоту и амплитуду маточных сокращений. Таким образом, антигипоксанты улучшают, очевидно, нарушенную региональную гемодинамику и энергетический обмен в матке.

8.4. Подготовка беременных к родам релаксином

В настоящее время ведутся интенсивные поиски новых методов подготовки беременных к родам. На протяжении всей беременности гормоны принимают непосредственное участие в ее раз-

витии. Достаточно полно изучена и освещена роль гормонов гипофиза, яичников, плаценты.

G. Huszar (1983) показал, что при физиологическом течении беременности между 33-й и 37-й ее неделями наблюдается повышенная возбудимость миомерия. В это же самое время шейка матки также начинает «созревать». В экспериментах на беременных крысах установлено, что изменения в соединительной ткани шейки матки начинают проявляться после введения животным эстрогенов и релаксина. Однако в современной литературе практически отсутствуют сведения о роли в сохранении беременности релаксина, о его концентрации в биологических жидкостях в разные trimestры беременности, о влиянии релаксина на сократительную деятельность матки как в условиях эксперимента, так и в клинике, а также на состояние плода и новорожденного.

В настоящее время у животных и человека выявлено ряд специфических свойств релаксина. Релаксин вызывает размягчение тазовых связок и созревание шейки матки, ингибирует сократительную активность миомерия и оказывает влияние на трофические процессы в тканях матки. Эти свойства релаксина позволяют рассматривать его как гормон беременности и, вероятно, как гормон, способствующий рождению плода. Так, у овариэктомированных беременных крыс, беременность у которых сохраняли путем введения эстрогенов и прогестерона, «созревание» шейки матки, обычно наблюдающееся на 20—22-й день беременности, отсутствовало; после инъекции животным релаксина шейка матки расслаблялась как обычно. Важно отметить, что у небеременных или беременных овариэктомированных млекопитающих введение релаксина вызвало в шейке матки гистологические, биохимические и биомеханические изменения, которые были схожи с ее физиологическим «созреванием» во время беременности. Однако роль релаксина в организме человека остается недостаточно изученной. Важно отметить, что если биосинтез релаксина в желтом теле уже доказан, то наличие рецепторов к релаксину в шейке матки не установлено.

Некоторыми авторами установлена гормональная регуляция релаксином размягчения соединительной ткани в области лонного сочленения. Релаксация в области лонного сочленения обычно начинается в последний месяц беременности. Этот процесс, как было установлено в экспериментах на макаках резусах, не наблюдается после овариэктомии. Биологически активный релаксин был обнаружен в экстрактах желтого тела в различные сроки беременности. Наиболее высокая концентрация иммунореактивного релаксина определяется в I триместре беременности, к концу беременности у человека она градуально снижается. Пик его концентрации перед родами или в родах наблюдается только у некоторых видов животных.

Выявлена зависимость между концентрацией релаксина в сыворотке крови пациентки, возникновением преждевременных ро-

дов и истмико-цервикальной недостаточностью. У беременных с истмико-цервикальной недостаточностью содержание релаксина в сыворотке крови превышало таковое у небеременных женщин и у женщин с физиологически протекающей беременностью, но оставалось ниже, чем у рожениц. Таким образом, можно предположить участие релаксина в «созревании» шейки матки. А. Csapo (1954, 1960) ввел понятие о «прогестероновом блоке» сократительной активности миометрия. Однако известно, что у морских свинок прогестерон мало влияет на сократительную активность миометрия даже при его местной аппликации в больших дозах. Сильным ингибитором сократительной активности матки у морских свинок является вводимый внутривенно релаксин в дозе 1 мг/ч (Porter, 1972, 1979). Вероятно, релаксин играет важную роль в сохранении беременности у морских свинок и других видов животных. Введение эстрогенов и прогестерона овариэктомизированным морским свинкам способствует накоплению в матке релаксина. Р. Хип, А. Флинт (1987) полагают, что в матке женщин также синтезируется релаксин, ингибирующий сократительную активность миометрия.

Релаксин в основном влияет на шейку матки, но в то же время оказывает релаксирующее действие на миометрий путем угнетения миозиновой регуляции, причем влияние циклического АМФ (цАМФ) лучше изучено в миометрии, чем в шейке матки. Предварительные исследования показали, что в эндокринном контроле изменений коллагена в матке релаксин является модулятором циклического аденилата (циклического АМФ). Он может также действовать как потенциальный стимулятор аденилатциклазы в матке, а в условиях *in vitro* способен повышать в тканях матки уровень цАМФ (Jeffrey, Koob, 1980).

Однако, по мнению ряда исследователей, влияние релаксина на функцию миометрия изучено недостаточно, так как данные о его клиническом действии на активность матки у человека довольно противоречивы. Релаксину приписывают ингибирующее влияние на сокращения матки при угрожающих преждевременных родах или, напротив, приводят данные о том, что введение релаксина способствует ускорению раскрытия шейки матки и укорочению первого периода родов. Противоречивые данные о действии релаксина получены и в тех исследованиях, где были использованы объективные методы регистрации сократительной активности матки (гистерография и др.). Hillier и Porpleton (1983) показали, что эстрогены, прогестерон и релаксин играют важную роль в увеличении массы миометрия во время беременности, «созревания» шейки матки и инволюции матки после родов. Установлено, что сочетание 17-в-эстрадиола и релаксина способствует более эффективному созреванию шейки матки (Hollingsworth et al., 1979).

Противоречивые данные имеются и в отношении изучения метаболизма релаксина в матке, в частности в децидуальной оболочке.

лочке у человека после введения релаксина. В некоторых исследованиях показано, что релаксин активно адаптирует беременную матку для сохранения беременности и повышает ее энергетические ресурсы, необходимые в процессе родов. При применении более высоких доз релаксина усиления метаболизма в матке не происходило. Это, вероятно, связано с угнетающим действием больших доз релаксина на рецепторный аппарат матки (эстрогенные и другие рецепторы, Petrucci et al., 1983).

P. Vasilenko и Mahajan (1983) изучили анаболические эффекты релаксина в матке и шейке матки у крыс, а также провели сравнительный анализ его действия с влиянием инсулина, эстрогенов и прогестерона. Авторы показали, что релаксин увеличивает массу матки, повышает содержание белков и гликогена у овариэктомированных незрелых крыс.

Изучение влияния релаксина на матку крыс в условиях *in vitro* также является одним из важных аспектов исследования. Необходимо отметить, что изолированная матка крысы может быть использована как экспериментальная модель для количественного определения биологической активности релаксина, в частности для определения тонуса, частоты и амплитуды маточных сокращений. Ингибирующее действие релаксина на спонтанные сокращения матки было описано более 30 лет назад. Однако до настоящего времени дискутируется вопрос о влиянии релаксина на сократительную активность миометрия: либо он действует непосредственно на миометрий, либо опосредованно, через эндогенные катехоламины. Имеются предположения о том, что сократительная активность матки зависит от активности адренергической системы при беременности, однако в последнее время выявлено, что ингибирующее влияние релаксина на миометрий не блокируется бета-адренергическими антагонистами (Paterson, 1965). В некоторых исследованиях показано, что релаксирующий эффект релаксина может быть потенцирован введением теофиллина. Этот пептид расслабляет миометрий, повышая продукцию цАМФ, причем данный эффект не связан с бета-адренергической блокадой (St-Louis, 1983). Для уточнения механизма действия релаксина на миометрий изучалось влияние релаксина на миозиновую регуляцию и ее связь с сократительной активностью матки у крыс. Процесс фосфорилирования миозина может изменять активность миометрия до необходимого для обеспечения регуляции контрактального механизма уровня. При этом воздействие на изолированные участки миометрия простагландина Φ_{2a} приводило к их сокращению, а применение релаксина в дозе 1 мкг/мл в течение 10 мин вызывало снижение сократительной активности (Nishikogi et al., 1983). В ответ на введение релаксина было выявлено повышение общего и связанного цАМФ, что, однако, не коррелировало с сократительной активностью матки (Sanbotn et al., 1983). В то же время в исследовании Szlachter и соавт. (1980) показано,

что у людей релаксин снижает амплитуду спонтанных сокращений полосок миомерия *in vitro*.

Большой интерес представляют исследования, посвященные определению содержания релаксина в биологических жидкостях во время беременности и в родах как у животных, так и у человека. Ряд исследователей определяли в динамике содержание релаксина в плазме крови беременных женщин радиоиммунологическим методом. Имеются единичные сообщения о выделении релаксина из желтого тела при беременности у человека (Vugpe et al., 1978). Концентрация релаксина в желтом теле при беременности была в 4 раза выше, чем в плазме крови, полученной из контралатеральной вены яичников или в периферической крови (Weiss et al., 1976, 1977, 1978, 1983). Sherwood (1983) изучал концентрацию релаксина в периферической крови во время беременности и родов у морских свинок, крыс и человека. При определении радиоиммунологическим методом концентрации релаксина в периферической крови у свиноматок было выявлено, что его уровень оставался низким (меньше 2 нг/мл) в течение первых 100 дней беременности (Sherwood et al., 1975). Повышение концентрации релаксина в среднем до 12 нг/мл отмечено за 3 дня до родов с пиком концентрации (свыше 80 нг/мл) за 22 ч до родового акта (Mathieu et al., 1981 и др.). Так, Scarselli и соавт. (1983) не обнаружили изменений концентрации релаксина у 23 женщин между 16 и 36 нед. физиологически протекающей беременности. Максимальная концентрация релаксина была отмечена при сроке беременности 40 нед.

Имеются данные о том, что незначительные концентрации релаксина определяются при доношенной беременности в плацентарной ткани (Yamamoto et al., 1981), в небольшом количестве он проникает также через плаценту (Weiss et al., 1978).

Важно отметить, что человеческий хорионический гонадотропин является первичным стимулом для индукции секреции релаксина во время беременности (Sherwood, 1983). Так, введение хорионического гонадотропина в лютеиновую фазу менструального цикла вызывает секрецию релаксина у небеременных женщин (Thomas et al., 1980). В то же время практически неизвестна регуляция секреции релаксина в поздние сроки беременности у человека. У беременных женщин не было выявлено повышения концентрации релаксина в дородовой период (Quagliarello et al., 1979), а введение простагландина Φ_{2a} , окситоцина с целью родовозбуждения не изменяло концентрацию релаксина в сыворотке крови. Исследования, проведенные А. Мас Леппак и соавт. (1986) выявили взаимосвязь между высоким уровнем релаксина в сыворотке крови беременных, возникновением болей в области таза и нестабильностью суставных сочленений таза при поздних сроках беременности.

Таким образом, дальнейшее изучение роли релаксина при нормальной и осложненной беременности, угрожающих преждевре-

менных родах, влияние релаксина на сократительную активность миометрия в эксперименте и клинике, изучение его концентрации в биологических жидкостях в различные сроки беременности позволят определить роль релаксина в сохранении беременности и возникновении симфизиопатий (В. В. Абрамченко, 1988).

При обсуждении вопроса о роли релаксина в подготовке беременных к родам, необходимо учитывать обстоятельные клинические исследования А. Мас Ленпап и соавт. (1983а, 1983б, 1985, 1986) в которых было изучено влияние на «созревание» шейки матки сочетаний релаксина, простагландина Φ_{2a} и эстрадиола в виде геля в дозах соответственно 2,25 и 10 мг. При этом не было выявлено различий в действии разных комбинаций. В частности, при использовании сочетания релаксина и простагландина Φ_{2a} , релаксина и эстрадиола, а также сочетания релаксина, эстрадиола и простагландина Φ_{2a} общая продолжительность родов существенно не менялась и не отличалась от длительности их при раздельном применении указанных веществ. Использование релаксина у беременных не сопровождалось какими-либо побочными явлениями. А. Мас Ленпап и соавт. (1986) 71 беременной применили свиной релаксин в вязком геле в дозе 1 и 2 мг, который вводили в цервикальный канал. При этом только в дозе 2 мг релаксин существенно улучшал «созревание» шейки матки. Авторы также показали, что 2 мг свиного релаксина в геле при влагалитном введении вызывают «созревание» шейки матки более чем у 80% женщин при доношенной беременности и спонтанное возникновение родовой деятельности у 1 из 3 беременных, которым релаксин применяли. Кроме того, было установлено, что свиной релаксин эффективен и тогда, когда он вводится во влагалитце в виде пессария Carbowax, содержащего от 2 до 4 мг препарата.

Интересно отметить, что местное (влажгалитное) применение релаксина и простагландинов дает одинаковый клинический эффект и вызывает однотипные гистологические изменения в шейке матки. Известно, что простагландиновые гели оказывают более выраженное действие при введении в цервикальный канал (Eckman et al., 1983). Сравнительной оценки влияния релаксина при влагалитном введении или непосредственно в цервикальный канал еще не проводилось, хотя в последнем случае оно также, как и простагландины, было достаточно эффективным.

Недавно было высказано предположение, что релаксин может способствовать преждевременному отхождению околоплодных вод за счет влияния на плодные оболочки. Авторы концепции рассматривают релаксин как активатор секреции коллагеназы и плазминогена, которые стимулируются релаксином в клетках амниона и хориона человека в культурах ткани (Kooy et al., 1983). Однако данный эффект наблюдается при инкубации ткани *in vitro* в течение 32 ч, что является слишком продолжительным для оказа-

ния эффекта на плодные оболочки *in vitro* (Mac Lennan et al., 1986).

Значительный интерес вызывают работы, в которых исследована роль релаксина в возникновении и регуляции родовой деятельности. Так, при изучении радиоиммунологическим методом концентрации релаксина в периферической крови в начале родов, при раскрытии маточного зева на 3, 6, 9 см, а также в 1-й день после родов не было выявлено существенных изменений его концентраций. Максимальная концентрация релаксина отмечалась при раскрытии маточного зева на 3 см, однако различие с другими изученными сроками оказалось статистически недостоверным (Mac Lennan et al., 1983).

В экспериментальных исследованиях на крысах была показана роль релаксина в регуляции сократительной активности миометрия (Porter, 1982).

Физиологическая роль релаксина у человека хотя и не изучена, однако имеется ряд фактов, свидетельствующих о его возможном участии в процессе «созревания» шейки матки и регуляции родовой деятельности.

Во-первых, в шейке матки как органе-мишени для релаксина имеются рецепторы к полипептидам, во-вторых, релаксин вызывает созревание шейки матки не только в эксперименте на животных, но и при использовании его в клинике, в-третьих, релаксин секретируется в период созревания шейки матки в повышенных количествах. Однако механизм «созревания» шейки матки под влиянием релаксина еще крайне недостаточно изучены, и радиоиммунологические исследования, проведенные с релаксином при беременности и в родах у женщин, не позволили получить ясное представление о его физиологической роли в репродукции человека (Scarselli, Bigazzi, 1983).

Таким образом, выделение чистого релаксина у человека, внедрение в практику свиного релаксина, дальнейшее изучение его влияния на процессы «созревания» шейки матки, сократительную активность миометрия во время беременности и родов, а также на состояние плода и новорожденного, возможно, позволят получить эффективный и безопасный метод подготовки беременных групп высокого риска к родам (В. В. Абрамченко, 1988а, 1988б).

8.5. Подготовка беременных к родам простагландинами

При обнаружении плохо или недостаточно выраженной зрелости шейки матки самопроизвольное начало родов в ближайшее время нереально. У женщин, имеющих неосложненное течение беременности, ко времени спонтанного начала родов плохо или недостаточно выраженная «зрелость» шейки матки обнаруживается лишь в 10% случаев. У всех этих женщин спонтанно начавшиеся роды приобретают патологическое затяжное течение

благодаря развитию дискоординированной родовой деятельности с проявлениями дистонии шейки матки (Г. Г. Хечинашвили, В. В. Абрамченко, Ю. Л. Волков, Е. И. Новиков, 1982).

Многие авторы указывают, что слабость родовой деятельности имеет тенденцию к увеличению — Н. С. Бакшеев (1970) — 7,79% на 40 554 родов, Е. Т. Михайленко (1978, 1980) — 9,18% на 10 000 родов и М. Я. Чернега (1983) — 12,21% на 2046 родов. Вот почему важна дородовая подготовка беременных групп высокого риска по развитию аномалий родовой деятельности в родах. В то же время, как правильно указывает М. Я. Чернега (1983), изучение путей направленного (индуцированного извне) синтеза эндогенных простагландинов, степени участия их в формировании родовой доминанты и регуляции сократительной способности миометрия в родах — важный и мало изученный на данном этапе деятельности раздел современного акушерства, требующий дальнейших углубленных исследований в этом направлении.

Как показывают новейшие исследования, генерация маточных сокращений, созревание шейки матки и начало родов регулируются рядом факторов, среди которых центральное место принадлежит простагландинам (ПГ). Они способны стимулировать сокращения миометрия и могут приводить к созреванию и раскрытию шейки матки, а применение ПГ во время беременности может вызывать роды, тогда как вещества — ингибиторы ПГ-синтазы могут быть использованы при лечении угрожающих и начавшихся преждевременных родов. ПГ также могут способствовать высвобождению окситоцина из гипофиза матери и создавать низкий порог возбудимости матки по отношению к окситоцину.

Существенно то, что уровень ПГ и их метаболитов в периферической крови, амниотической жидкости и моче может повышаться в последнюю неделю беременности и достигнуть наивысших уровней до и во время родов. В современном научном и практическом акушерстве проблема прерывания беременности в I и II триместрах беременности, подготовка беременных к родам, досрочное прерывание беременности при осложненном течении беременности или экстрагенитальных заболеваниях чрезвычайно актуальна и в то же время недостаточно разработана.

Досрочное прерывание беременности в интересах плода является, по существу, новой областью акушерства, получившей право на существование сравнительно недавно.

До настоящего времени детально не изучены механизмы действия ПГЕ₂ на гладкие мышцы. Некоторые авторы (Motokazu et al., 1986) на полосках изолированных из детрузоров мочевого пузыря кролика изучали механизм действия ПГЕ и ПГФ_{2a} и простаглицлина (ПГИ₂) на сократимость гладких мышц и установили, что вызываемые указанными ПГ сокращения гладких мышц зависят от трансмембранного транспорта внеклеточного Ca²⁺. Эти ПГ действуют на уровне сарколеммы клеток детрузоров мочевого пузыря, способствуя проникновению в них внеклеточного Ca²⁺.

Вместе с тем, в контрактивных эффектах ПГ может принимать участие и внутриклеточный Ca^{2+} . Влияние на гладкие мышцы детрузора мочевого пузыря не опосредуется ни вегетативной иннервацией, ни адreno- или холинорецепторами. Добавим, что Rehnström и соавт. (1983) представили сведения об образовании простагландинов в децидуальной оболочке и амниотической жидкости в конце беременности, а не во II триместре беременности, в связи с которым происходит стимуляция миометрия. В частности, определена продукция ПГЕ и ПГФ_{2a} во II триместре (16—20 недель) и в конце беременности (38—41 неделя) в амнионе, децидуе, и миометрии и сделано предположение, что повышение уровня ПГФ_{2a} в амниотической жидкости возможно приводит к началу родовой деятельности. Изучалась роль бета-адренергической стимуляции образования ПГ тканями амниона в последнем триместре беременности у человека (Di Renzo et al., 1984); показана циркуляция в крови ПГЕ₁ и ПГЕ₂, влияние различных веществ на образование ПГЕ₂ (Habicht, Brune, 1983; Förstermann, Neufand, 1983; Pitzke et al., 1983; Little, 1983; Andersson et al., 1983).

Советские ученые (М. Л. Тараховский, Л. М. Зайцев, 1981; М. Л. Тараховский и др., 1986) установили, что действие ПГЕ₂ и действие ПГФ_{2a} существенно различаются, причем стимулирующее влияние ПГЕ₂ в 3—4 раза сильнее. В эксперименте установлено, что оба ПГ усиливают трансмембранный перенос и внутриклеточный обмен Ca^{2+} в миоциты. Авторы полагают, что ПГ можно рассматривать в качестве одного из основных факторов и регуляции функций в системе мать — плацента — плод.

Влияние ПГЕ и ПГФ_{2a} на различные отделы матки изучено явно недостаточно. Так, Achari и соавт. (1976) исследовали действие ПГЕ₁, ПГЕ₂ и ПГФ_{2a} на мышечную ткань матки беременной женщины. Выявлено, что ПГЕ₁ вызывает в миометрии верхнего сегмента сильные сокращения во все триместры беременности. Действие его на миометрий нижнего сегмента матки сходно с действием на мышцу верхнего сегмента, но для стимуляции сокращений во втором случае требуются более высокие дозы препарата.

При клиническом применении ПГ группы Е и Ф необходимо помнить основные клинические проявления действия ПГ.

Эффекты ПГЕ₂:

- снижает системное артериальное давление;
- непосредственно расширяет мелкие артерии в различных органах;
- ингибирует действие прессорных гормонов;
- улучшает кровоснабжение головного мозга, почек, печени, конечностей;
- повышает гломерулярную фильтрацию, клиренс креатинина;

- уменьшает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах и увеличивает их экскрецию;
- снижает исходно повышенную способность тромбоцитов к агрегации;
- улучшает микроциркуляцию;
- увеличивает оксигенацию крови;
- приводит к рассасыванию свежих ишемических очагов на глазном дне и уменьшает количество свежих геморрагий в сетчатке глаза.

Эффекты ПГФ_{2a}:

- повышает системное артериальное давление, повышает артериальное давление в легочной артерии;
- уменьшает насыщение крови кислородом;
- снижает кровоток в органах;
- непосредственно повышает тонус сосудов головного мозга, почек, сердца, кишечника;
- потенцирует вазоконстрикторное действие прессорных гормонов;
- увеличивает натрийурез и диурез.

С 1970 года естественные ПГ используются как терапевтические средства в акушерско-гинекологической практике для созревания шейки матки и досрочного прерывания беременности (Calder et al., 1973). Предложены различные пути введения ПГ, однако, выявлено, что парентеральное и пероральное назначение их требует сравнительно больших доз ПГ, так как они в основном инактивируются в легких матери, а также вызывают ряд побочных явлений, в частности, тошноту, рвоту, диарею, тахикардию, бледность кожных покровов, мышечное дрожание, аллергические реакции и др.

Calder и соавт. (1974), Miller (1974) продемонстрировали, что роды могут безопасно индуцированы постоянным экстраамниальным введением ПГ у беременных с незрелой шейкой матки. Sogard, Ueland (1976) сравнивали растяжимость ткани шейки матки у женщин при спонтанных родах и родах, вызванных окситоцином и ПГЕ₂ и показали, что «размягчающее» действие на шейку матки ПГЕ₂ наибольшее. В связи с этим ПГЕ₂ признан средством выбора для вызывания родов у беременных женщин с незрелой шейкой матки. Экстраамниальные и интравагинальные гели с ПГ в основном используются в акушерстве для подготовки беременных с незрелой шейкой матки.

За последние годы, все большее распространение получают ПГ в акушерской практике для местного применения, т. к. они обладают свойством «местных» гормонов (Lippert, 1979; В. В. Абраменко, Е. И. Новиков, 1982). ПГ местно используются в виде т. н. гелей. При этом из связующих агентов в виде водных растворов применяются, например, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза-натрий, оксиэтилцеллюлоза и другие производные цел-

люлозы или вещества поливинолового спирта. В настоящее время фирма «Апджон» выпускает готовый гель.

При применении основ для простагландиновых гелей необходимо учитывать положения, выдвигаемые Тандзава Хирочи (1981) о воздействии на организм синтетических полимеров, которые должны отвечать основным требованиям:

- а) не вызывать отравления и не быть аллергеном;
- б) не травмировать живую ткань;
- в) не вызывать антигенного действия;
- г) не быть канцерогеном;
- д) не вызывать свертывания крови и гемолиза;
- е) не вызывать денатурации и разложения белков и ферментов;
- ж) не нарушать электролитный баланс и не вызывать отклонений в системе метаболизма.

Претерпевая влияние со стороны живого организма, полимер в свою очередь не должен:

- а) поддаваться истиранию и механическому разрушению, т. е. терять динамические механические свойства;
- б) менять структуру, текстуру и конфигурацию своей поверхности;
- в) химически трансформироваться и разлагаться;
- г) экстрагироваться;
- д) адсорбироваться и седиментироваться.

Большое значение в плане нашего изложения играют полимеры вспомогательного фармакологического назначения (Т. Кондо, М. Сиба, 1981). Заслуживает особого внимания система пролонгированного введения лекарства. Способы введения лекарственных веществ в организм можно подразделить на две методики: введения медикамента в весь организм и введения в какую-то строго локализованную его область. Совершенно очевидно, что непрерывное местное введение лекарственного вещества позволяет рассчитывать на возрастающую результативность его действия, и именно пролонгированная подача лекарства обеспечивает такой эффект (Т. Кондо и др., 1981). Авторы подчеркивают, что в идеальном случае система пролонгированного введения лекарства в организм должна отвечать шести основным требованиям, т. е. выполнять следующие главные функции:

1. Служить емкостью, вмещающей лекарственное вещество.
2. Служить источником энергии, необходимой для освобождения лекарства из емкости и транспортировки его в ткани организма.
3. Функционировать в качестве регулятора скорости освобождения лекарства из емкости.
4. Служить элементом, определяющим и регулирующим скорость освобождения лекарства из емкости.
5. Осуществлять биологический контроль — управление (надзор) над всем процессом пролонгированного введения лекарства.

6. Быть объединяющим началом, платформой для реализации всех указанных функций.

При этом когда лекарственное вещество заключено в полимерную матрицу, именно последняя обеспечивает освобождение этого вещества с заранее заданной скоростью, а источником энергии пролонгированного освобождения является перепад концентрации лекарства внутри матрицы и вне ее, приближающийся к нулю. Описанная методика введения лекарственных веществ позволяет возлагать большие надежды на будущее. Они связаны с развитием исследований в области макромолекулярной химии, особенно химии полимеров медицинского назначения, электронной техники, а также в смежных областях науки (Т. Кондо, М. Сива, 1981).

Исходя из этих современных данных о полимерах медицинского назначения, некоторые авторы (Sinis, 1974; MacKenzie et al., 1977; Ulmsten, 1979; O'Herliky, 1979) поступают проще, когда вязкозный гель приготавливают из меньших количеств ингредиентов и добавляют ПГ только перед употреблением. В большинстве случаев гель приготавливается из гидроксиэтилметилцеллюлозы, метилцеллюлозы (Calder et al., 1977), натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы (MacKenzie et al., 1977), «крепких» растворов декстрана (Wiqvist et al., 1977), а также полимеров крахмала (Ulmsten et al., 1979).

Главное преимущество назначения ПГ в среде высокой вязкости — это большая длительность действия, что увеличивает успех при производстве медицинского аборта, досрочного прерывания беременности и значительно уменьшает наблюдаемые побочные эффекты ПГ.

С целью подготовки беременных к родам, при различных акушерских ситуациях нами разработаны следующие методы введения простагландинового геля с простеноном (простагландином E₂):

1. Введение простагландинов интравагинально совместно с карбоксиметилцеллюлозой.

2. У беременных высокого риска (симптомы нарушения жизнедеятельности плода, плацентарная недостаточность и др.) разработан метод совместного применения бета-адреномиметиков (партусистен, алуцент, бриканил, гинипрал) совместно с ПГ для исключения случаев гиперстимуляции матки или ухудшения плода.

3. Введение геля с ПГ при несвоевременном отхождении вод и незрелой шейкой матки.

4. С целью лечения слабости родовой деятельности на фоне недостаточной готовности организма к родам (созревающая или незрелая шейка матки).

Клинический анализ течения беременности и родового акта у 112 беременных женщин, у которых применялись ПГ-гели серии Е и Ф, показал, что в группе первородящих осложнения беременности

наблюдались у 41 (58,5%), а у повторнородящих — у 19 (45,2%). Частота сопутствующих заболеваний у первородящих составила 70%, у повторнородящих — 69%, 6 беременных страдали двумя заболеваниями сразу.

Результаты показали, что у 39 женщин из 60 с незрелой шейкой матки под действием ПГ-геля произошло созревание шейки матки, т. е. переход незрелой шейки матки и ее разновидностей — в зрелую. У 44 женщин (39,2%) из 112 беременных интравагинальное введение ПГ оказало одновременно также и родовозбуждающий эффект. Причем у женщин со зрелой шейкой матки эффективность родовозбуждения составила 59,6% (у 31 из 52), а при незрелой шейке матки — у 21,6% (у 13 из 60). При этом для ПГЕ₂ эта эффективность была выше — у 45,2% (у 19 из 42), а для ПГФ_{2a} — у 35,7% (у 25 из 70) беременных женщин. У 29 беременных (25,9%) на следующие сутки после применения ПГ было успешно осуществлено медикаментозное родовозбуждение. У остальных беременных (39 человек, что составляет 34,8%) роды начинались самостоятельно в течение недели после введения ПГ.

Нами изучена средняя продолжительность родов после применения ПГ у первородящих, у которых она составила $12,6 \pm 0,9$ ч, у повторнородящих — $8,5 \pm 1,2$ ч, а в контрольной группе соответственно $17,2 \pm 1,1$ ч и $12,4 \pm 1,3$ ч ($p < 0,001$) и ($p < 0,05$).

Эти данные указывают на то, что применение для подготовки к родам вагинальных ПГ статистически достоверно приводит к снижению продолжительности родов как у перво-, так и повторнородящих.

Существенный интерес представляет частота несвоевременного отхождения околоплодных вод в исследуемой и контрольной группе. Частота несвоевременного отхождения околоплодных вод у женщин, которым применялись интравагинально ПГ-гели было у 22 (31,4%) у первородящих и у 15 (35,7%), у повторнородящих против 55,07% и 56,8% соответственно в контроле (различие статистически достоверно, $p < 0,05$). Из этих данных можно заключить, что подготовка беременных к родам вагинальными ПГ-гелями приводит к снижению частоты несвоевременного отхождения вод, что является профилактикой ряда осложнений в родах как для матери, так и для плода.

Чрезвычайно интересными являются частота и характер оперативных вмешательств при применении ПГ-гелей. Имеется достоверное различие между частотой оперативных вмешательств в родах у женщин при применении ПГ-гелей и в контрольной группе. Оперативное родоразрешение применено у 7 рожениц (6,25%). Процент родов, законченных операцией кесарева сечения составил 4,6%, причем у одной повторнородящей женщины операция произведена по поводу клинического несоответствия между головкой плода и тазом матери. В контрольной группе у 16 рожениц (15,1%) произведено оперативное родоразрешение

и в 10 наблюдениях (9,43%) — операция кесарева сечения, что в 2 раза превышает частоту абдоминального родоразрешения при применении ПГ-гелей. Это указывает на то, что рациональная подготовка беременных к родам ПГ-гелями, вводимыми интравагинально — является одним из резервов для снижения частоты оперативного родоразрешения, в частности, операции кесарева сечения.

Ручные вхождения в полость матки у первородящих отмечены у 4,4%, у повторнородящих — у 4,7%, а в контрольной группе соответственно — у 8,7% и 10,8% женщин.

Изучение средней величины кровопотери в последовом и раннем послеродовом периодах показало, что у рожениц контрольной группы она составила 194 ± 18 мл, при введении ПГ-геля — 178 ± 16 мл. Разрывы шейки матки I степени в контрольной группе были у 9 (8,4%), II степени — у 6 (5,6%) и III степени — у 1 (0,9%). В группе с применением ПГ-гелей разрывы шейки матки I степени имели место у 6 (5,3%), II степени — у 4 (3,5%), разрывов шейки матки II степени не было.

Изучение состояния новорожденных по шкале Апгар показало, что ПГ-гели не оказывают отрицательного влияния на плод и новорожденного ребенка. Более того, состояние новорожденных по шкале Апгар в группе с применением ПГ-гелей было лучшим, чем в контрольной группе. Так, в основной группе оценка новорожденных по шкале Апгар 8—10 баллов была у 102 детей (91,07%), 6—7 баллов — у 6 (5,3%) и ниже 6 баллов — у 3,5% детей. В контрольной группе соответственно 8—10 баллов — у 85 (80,19%), 6—7 баллов — у 12 (11,32%), и меньше 6 баллов — у 9 (8,49%) детей.

Перинатальная смертность при применении ПГ-гелей составила 1,78%. При этом 2 плода погибли антенатально еще до подготовки ПГ-гелями. В контрольной группе перинатальная смертность составила 3,77% (1 ребенок погиб антенатально, 2 — интранатально и 1 — постнатально).

Из полученных данных можно заключить, что подготовка к родам путем введения ПГ в виде гелей вагинально снижает длительность родов и количество оперативных вмешательств, уменьшает частоту несвоевременного отхождения околоплодных вод и разрывов шейки матки, увеличивается количество детей, родившихся с высокими оценками по шкале Апгар 8—10 баллов.

Существенно подчеркнуть, что при вагинальном способе введения ПГ-гелей практически не отмечено таких побочных явлений как тошнота, рвота, диарея и других, свойственных данным веществам, при парентеральном применении. Лишь в двух наблюдениях отмечена небольшая тошнота.

С целью объективной оценки изменения консистенции шейки матки и степени проходимости цервикального канала сотрудниками акушерской клиники ИАГ АМН СССР (Е. И. Новиков, инженер Б. А. Барк, 1982) был разработан прибор, который состоит

из водяного манометра, резиновой груши, датчика в виде эластического тупоконического наконечника, соединенных между собой стеклянными и резиновыми трубками через переходное устройство. Прибор представляет собой герметическую систему. Самым трудным узлом конструкции явился датчик измерения эластичности шейки матки и проходимости цервикального канала. Была проведена апробация многих вариантов наконечников разнообразных форм из разных синтетических материалов. Оптимальным явился наконечник тупоконической формы из резины толщиной 1 мм с диаметром в узкой части 7 мм, в широкой части — 17 мм, длиной 36 мм. Наконечник снабжен ограничительным кольцом, которое позволяет избегать контактов с подлежащей частью. Для высокой чувствительности манометра (аппарат Рива-Рочи) ртуть заменяется подкрашенной дистиллированной водой и единицей измерения давления является миллиметр водяного столба. Чувствительность данного манометра в 16 раз больше, чем ртутного, что позволяет выявить самые начальные изменения эластичности шейки матки. Данным прибором производилась регистрация изменений консистенции шейки матки и степени проходимости цервикального канала до и после введения местным путем — интравагинальной ПГ. Разница между давлениями, полученными до и после введения ПГ (через 6 ч) отражает объективно изменения, происшедшие в шейке матки под воздействием ПГ. Было обследовано с помощью данного прибора 43 женщины.

Нами (В. В. Абрамченко, Е. И. Новиков, 1979, 1982) был разработан способ получения и применения ПГ вагинального геля. Подготовка к родам ПГЕ₂ в дозе 2—5 мг и ПГФ_{2a} — 15—20 мг проводилась у беременных при отсутствии или недостаточной готовности организма женщины к родам при сроке 37—42 нед. беременности.

Простагландины, помещенные в среду с высокой вязкостью (гель) из которой он освобождался длительно и постепенно, вводился вагинально, так как по нашим данным нами не выявлено различий при вагинальном и интрацервикальном введении гелей по данным клиники и определения резистентности шейки матки. По аналогии с зарубежными авторами (Lippert, Modly, 1973) нами был предложен гель, также имеющий в своей основе целлюлозу.

Целлюлоза — один из самых распространенных природных полимеров, главная составная часть клеточных стенок растений. Целлюлоза волокнистый материал, состоит из элементарных звеньев Д-глюкозы. При замещении атомов Н-гидроксильных групп макромолекулы целлюлозы образуются эфиры целлюлозы. Эфиры целлюлозы синтезируются с целью придания целлюлозе нового комплекса свойств, в частности, — растворимости и термопластичности. Низкозамещенные простые эфиры целлюлозы растворимы в воде и водных растворах щелочей, что позволяет их

использовать как загустители и стабилизаторы суспензий. Нами в качестве загустителя для геля предложена натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ). Этот препарат выпускается отечественной промышленностью в мелконатертом и очищенном виде.

Многие авторы убедительно показали преимущества интравагинального введения ПГЕ₂ в виде геля. При этом крайне редки побочные эффекты, не наблюдаются явления гиперстимуляции матки и ухудшения в состоянии внутриутробного плода (Thiery et al., 1984; Buchanan et al., 1984; Noah et al., 1985; Troffatter et al., 1985).

Нами разработана следующая методика получения геля: 0,6 г мелконатертой натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы растворяется в 7 мл дистиллированной воды в стерильном флаконе из-под пенициллина. После герметизации флакон помещается в автоклав, где он выдерживается 20—25 мин при температуре 120 °С и давлении 1,2 атмосферы. Гель хранится при температуре +4 °С.

Бактериологические исследования показали, что при такой обработке и хранении он остается стерильным в течение 2—3 месяцев. Простенон (простагландин Е₂) добавляется в гель непосредственно перед употреблением.

ПГ-гель инстиллируется в задний свод влагалища шприцом по полиэтиленовому катетеру. Катетер вводится во влагалище под контролем пальцев исследующей руки. После введения геля беременной рекомендуется находиться в постели с приподнятым тазовым концом в течение приблизительно 2 ч. При явлениях гипертонуса матки необходимо ввести руку во влагалище и удалить гель. В настоящее время для профилактики гиперстимуляции матки у беременных высокого риска перинатальной патологии перед введением геля вводится внутривенно капельно бета-адреномиметики-партусистен, алуцент, бриканил по общепринятой методике. Это позволяет избежать гиперстимуляции матки, ухудшения в состоянии плода и способствует более быстрому созреванию шейки матки, за счет выделения эндогенных простагландинов в условиях применения бета-адреномиметиков и простагландиновых гедей.

В последние годы вагинальный гель нами применяется по двум новым показаниям — при несвоевременном отхождении вод и доношенной беременности и незрелой шейки матки. При этом ПГ-гель вводится через 30—45 мин с момента отхождения вод в дозе 5 мг простагландина Е₂ (простенона). ПГ-гель является также эффективным по нашим наблюдениям и при лечении слабости родовой деятельности, перед назначением медикаментозного сна — отдыха.

Установление фактических данных о том, что ПГ в организме беременных вызывает лютеолиз и ликвидацию прогестеронового блока (Pharris et al., 1968), что, в свою очередь, по мнению некоторых ученых, способствует как формированию родовой доми-

манты, так и биологической готовности матки к родам (Muttling et al., 1969; Blatchelei et al., 1969; Hыgashi, Kato, 1973), а также повышение их эндогенного синтеза в ответ на введение лекарственных препаратов типа линетола, арахидена, эссенциале и др. соединений ненасыщенных жирных кислот (А. С. Логинов и др., 1977; Х. М. Марков и др., 1978) послужило основанием некоторым авторам разработать оригинальный способ подготовки беременных к родам, особенно групп высокого риска по возможному развитию слабости родовой деятельности.

Е. Т. Михайленко, М. Я. Чернега (1981), М. Я. Чернега (1983) разработали способ коррекции липидного обмена путем назначения дородовой подготовки с включением эстрогенов и ненасыщенных жирных кислот (линетола, арахидена или эссенциале) восстановленного глутатиона, что способствует снижению содержания холестерина в 1,13 раза, снижению уровня беталиппротеидов в 1,14 раза и повышению уровня внутриклеточных фосфолипидов эпителия влагалища в 1,11 раза (до $1,45 \pm 0,11$ ед Alstadi). По М. Я. Чернега (1983) у беременных групп высокого риска по развитию аномалий родовой деятельности за 2 нед. беременная госпитализируется в стационар.

Дородовая подготовка (7—10 дней) заключается в следующем:

1. Линетол по 20,0 2 раза в день (утром и вечером перед едой).
2. Глутатион по 100 мг 2 раза в день через 30 мин после приема линетола.

3. Кислород-ингаляция (желательно в гипербарических условиях) по 5—6 л в мин в течение 30 мин 2 раза в день.

4. Ультрафиолетовое облучение (УФО) поясничной области (субэритемная доза 1 раз в день).

5. Гепарин по 2500 ед. внутримышечно на 3-й и 6-й день подготовки беременной к родам.

6. Фолликулин по 300 ед. внутримышечно 1 раз в день.

Линетол может быть заменен арахиденом или эссенциале, или интралипидом.

Метод подготовки к родам по Е. Т. Михайленко, М. Я. Чернега (1988) направлен на стимуляцию синтеза эндогенных ПГ и ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в этих веществах.

Обоснованием к данному сочетанию веществ послужило то обстоятельство, что катализатором синтеза эндогенных ПГ из указанных выше ненасыщенных жирных кислот является восстановленный глутатион.

Гепарин обладает способностью активировать фермент липопротеинлипазу, что способствует выходу из стенок сосудов свободных ненасыщенных жирных кислот, являющегося субстратом синтеза эндогенных ПГ.

Синтез эндогенных ПГ осуществляется в микросомах клеток в аэробных условиях с участием кислорода. УФО кожи приводит к активному синтезу в тканях кожи восстановленного глутатиона, необходимого для образования ПГ. М. Я. Чернега (1983) подоб-

ной методикой подготовил 184 беременных женщины и сравнил с 200 беременными контрольной группы. Спонтанное начало родов отмечено у 151 (82,07%), а родовозбуждение — у 17,93% против в контроле соответственно — у 119 (59,5%) и — у 81 (40,5%) — родовозбуждение внутривенным введением окситоцина. Слабость родовой деятельности в основной группе подготовленных беременных отмечена у 13,18%, стремительное течение родов отмечено у 32 (17,39%) против 45% (т. е. в 3,3 раза чаще) была слабость родовой деятельности, а стремительные роды лишь у 15 (7,5%). Общая продолжительность родов составила в подготовленной группе 13 ч 23 мин у первородящих и 7 ч 06 мин у повторнородящих против 21 ч 30 мин и 13 ч 30 мин в контроле соответственно. Отмечено также уменьшение частоты угрожающей и начавшейся асфиксии плода в 2,3 раза по сравнению с контролем. Общая эффективность такой подготовки составила 85,42%.

Н. Г. Богдашкиным и Н. И. Беретюк (1982) разработана методика применения предшественников ПГ в комплексе профилактики и лечения слабости родовой деятельности. Проведенные авторами экспериментальные исследования о влиянии полиненасыщенных жирных кислот на сократительную деятельность миометрия, показали, что они резко увеличивают спонтанную маточную активность, а также существенно усиливают тономоторный эффект при сочетании воздействия с окситоцином.

Большинство препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, применяются в клинике внутренних болезней с хорошим терапевтическим эффектом, однако в акушерской практике они еще не нашли должного применения. Возможность коррекции нарушений простагландиногенеза при беременности с помощью препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, патогенетически обуславливают их применение в комплексе терапевтических мероприятий, направленных на профилактику и лечение слабости родовой деятельности.

Показания к применению предшественников простагландинов в акушерстве направлены на предупреждение слабости родовой деятельности у беременных, в анамнезе у которых были роды, осложненные слабостью родовой деятельности или гипотоническими кровотечениями, с явлениями перенашивания при избыточной массе тела (более чем на 10% превышает норму, определяемую по формуле Брока), а также у беременных с патологической прибавкой веса во время настоящей беременности, с предполагаемым крупным плодом, с многоплодной беременностью, с многоводием, многорожавшие, с перерастянутой брюшной стенкой, с артериальной гипотонией. Профилактика слабости родовой деятельности (по Н. Г. Богдашкину, Н. И. Беретюк, 1982).

Беременных с указанной патологией в анамнезе рекомендуется госпитализировать в родовое отделение за две недели до родов. За 7—10 дней до родов назначается следующий комплекс терапевтических мероприятий:

1. Синэстрол по 300—500 МЕ на 1 кг массы тела внутримышечно 1 раз в сутки.
2. Линетол по 20 мл 2 раза в сутки внутрь после еды.
3. Витамин В₆ 1 мл 5%-ного раствора внутримышечно 1 раз в сутки.
4. Витамин В₁ 1 мл 5%-ного раствора внутримышечно 1 раз в сутки.
5. АТФ 1 мл 1%-ного раствора внутримышечно 1 раз в сутки.
6. Галаскорбин по 1,0 внутрь 3 раза в день.
7. Глюконат кальция 10 мл 10%-ного раствора внутривенно 1 раз в сутки.
8. Аскорбиновая кислота 5 мл 5%-ного раствора внутривенно 1 раз в сутки.
9. Оксигенация по 20 мин 2 раза в сутки.
10. Альбумин 100 мл 10%-ного раствора внутривенно через день при гипопротейнемии.

При наличии экстрагенитальной патологии и нефропатии беременных рекомендуется параллельно проводить терапию сопутствующей патологии.

Авторы также разработали две схемы родостимуляции с включением в них предшественников простагландинов (Н. Г. Богдашкин и др., 1982, 1988).

Побочные действия предшественников простагландинов.

Препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты, нетоксичны. Иногда при их приеме отмечаются диспепсические явления (тошнота); в первые дни может быть кашицеобразный стул. Эти явления обычно проходят самостоятельно и не требуют прекращения лечения. Однако при поносах от применения препаратов следует воздержаться. У беременных, страдающих холециститом, иногда усиливаются боли в области желчного пузыря, в этих случаях также следует отказаться от дальнейшего применения препаратов. Ни абсолютных, ни относительных противопоказаний к применению препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, нет.

Проведенные клинические и экспериментальные данные позволяют рекомендовать препараты, содержащие предшественники простагландинов, для профилактики и лечения слабости родовой деятельности с целью снижения интра- и постнатальной патологии. (Н. Г. Богдашкин и др., 1982, 1988; Е. Т. Михайленко, М. Я. Чернега, 1983, 1988 и др.).

Таким образом, данные литературы и собственные исследования показывают, что одним из наиболее эффективных средств в настоящее время для подготовки беременных к родам являются простагландиновые гели с простеноном (простагландин Е₂) (В. В. Абрамченко, Н. Г. Богдашкин, 1988).

8.6. Адренергические средства

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

Для воздействия на ряд осложнений в процессе беременности, родов и послеродового периода врач располагает обширным арсеналом средств, среди которых большое место принадлежат препаратам, препятствующим действию медиаторов на исполнительный орган, в частности, при применении средств, способных блокировать адренорецепторы.

8.6.1. Бета-адреноблокаторы.

И. В. Дуда (1989) разработаны схемы предродовой подготовки и родовозбуждения с использованием бета-адреноблокаторов. При этом в соответствии с результатами исследований автора гормоны в день родовозбуждения не вводятся. При достаточной готовности организма к родам их также не используют.

Эстрогены применяются только в период предродовой подготовки. При ее проведении И. В. Дуда стремился ограничиться минимальным количеством медикаментозных средств, которые вносились преимущественно перорально, за исключением тех случаев, когда кроме создания готовности организма к родам требовалась коррекция различных нарушений.

Схемы предродовой подготовки с родовозбуждением.

Пятидневная схема. 1-й день: эстрогены (фолликулин или синэстрол) по 140—150 ЕД на 1 кг массы женщины 4 раза внутримышечно; хлористый кальций (по 1 столовой ложке 10% раствора 3—4 раза) и галаскорбин (по 1,0 г 3 раза) внутрь.

2-й день: эстрогены по 160—180 ЕД на 1 кг массы 3 раза внутримышечно; хлористый кальций и галаскорбин в тех же дозах.

3-й день: эстрогены по 200 ЕД на 1 кг массы 2 раза внутримышечно; хлористый кальций и галаскорбин в тех же дозах.

4-й день: эстрогены 200—250 ЕД однократно внутримышечно; хлористый кальций и галаскорбин в тех же дозах.

5-й день: касторовое масло (50—60 мл внутрь); через 2 ч очистительная клизма; через 1 ч после клизмы обзидан (5 мг в 300—400 мл изотонического раствора хлористого натрия по 20—40 мкг в минуту внутривенно или по 20 мг через 20 мин 5—6 раз внутрь) или анаприлин в таблетках (в той же дозировке); хлористый кальций (10 мл 10% раствора внутривенно) вводится с началом введения обзидана и повторно с развитием родовой деятельности; глюкоза (20 мл 40% раствора) вводится после начала родовой деятельности. При отсутствии схваток после вве-

деня обзидана применяется окситоцин в половинной дозе прерывистым методом внутримышечно (по 0,2 мл 3 раза через 30 мин) или внутривенно (3 ЕД в 400 мл изотонического раствора хлористого натрия). Эффективно также одновременное введение обзидана с окситоцином в половинных дозах.

С началом схваток при введении утеротоников обязательно производится амниотомия, а при зрелой шейке матки — перед их применением.

Трехдневная схема. 1-й день: эстрогены по 200 ЕД на 1 кг массы женщины 2 раза внутримышечно, хлористый кальций и галаскорбин так же, как и при 5-дневной схеме.

2-й день: эстрогены 200—250 ЕД на 1 кг массы однократно внутримышечно, хлористый кальций и галаскорбин так же, как и при 5-дневной схеме.

3-й день: проводятся все те же мероприятия, что на 5-й день при 5-дневной схеме.

Двухдневная схема. 1-й день: эстрогены 200—250 ЕД на 1 кг массы женщины однократно внутримышечно; хлористый кальций и галаскорбин внутрь, как и при 5-дневной схеме.

2-й день: проводятся все те же мероприятия, что и на 5-й день при 5-дневной схеме.

Однодневная схема предусматривает комплекс мероприятий, которые предложены на 5-й день при 5-дневной схеме.

При применении анаприлина (обзидан, индерал, пропранолол) необходимо учитывать противопоказания и неблагоприятное воздействие на плод и новорожденного ребенка, несмотря на то, что по данным И. В. Дуда (1989) препарат не оказывает отрицательного воздействия на плод и новорожденного и разрешен Фармакологическим комитетом МЗ СССР от 27.11.87, инструкция утверждена 22.09.88. Так, в пособии М. Д. Машковского «Лекарственные средства» (т. 1, 1985, с. 296) препарат противопоказан при беременности, а по данным Onnis, Grella (1984) — противопоказан при беременности и при лактации. Особенно важно учитывать данные зарубежной литературы, в которой показано многочисленными исследованиями, что анаприлин (пропранолол) проходит через плацентарный барьер (Fiddler, 1974; Barrillon et al., 1974; Reed et al., 1974; Barden, Stander, 1968; Cottril et al., 1977 и др.). Анаприлин не обладает тератогенным эффектом, даже при введении в ранние сроки беременности (Ledwich, Fay, 1969; Nishimura, Tanimura, 1976; Datta et al., 1978 и др.). В то же время препарат фетотоксичен (Gladstone et al., 1975; Porta, Segre, 1978). Так, введение пропранолола в дозе 240 мг/день в первые 4 месяца беременности и 160 мг/день в последующем у беременных при гипертензивных состояниях приводило к депрессии, полицитемии, гипогликемии и брадикардии у новорожденных на протяжении нескольких дней (Gladstone et al., 1975). Далее, введение препарата противопоказано из-за того, что он может оказать утеротонический эффект, связанный с блокадой бета₂-адрено-

рецепторов в миометрии. Это может привести к аборту или преждевременным родам (Barrillon et al., 1974; Reed et al., 1974; Lareng, Bertrand, 1975). Поэтому Amy, Karim еще в 1974 г. предложили использовать препарат с целью вызывания аборта путем его введения экстраамниально в дозах, не превышающих 15 мг, что мы видим дальнейшее развитие в работах И. В. Дуда. Кроме того, при длительном применении препарата уменьшается перфузия в межворсинковом пространстве и, таким образом, может вызвать плацентарную недостаточность как результат уменьшения у матери сердечного выброса (Reed, 1974; Datta et al., 1978; Pruyn et al., 1979 и др.). При этом у беременных дети рождались с массой в сроки беременности 37 недель — 1890 г и массой плаценты 225 г (Reed et al., 1974). Пропранолол переходит в молоко и может приводить к бронхоспазму, брадикардии, гипотензии, врожденной сердечной недостаточности и гипогликемии у новорожденных (Fiddler, 1974, Levitan, 1973), однако эти эффекты проявляются не всегда (Barrillon et al., 1974). У беременных овец применение препарата приводит к уменьшению маточно-плацентарного кровотока (Oakes et al., 1976). Эти данные несомненно важно учитывать при применении анаприлина (пропранолола) у беременных.

По данным М. Д. Машковского (1985) анаприлин (пропранолол) противопоказан больным с синусовой брадикардией, неполной или полной атриовентрикулярной блокадой, при выраженной право- и левожелудочковой недостаточности, при бронхиальной астме и склонности к бронхоспазмам, при сахарном диабете с кетоацидозом, при беременности, при нарушениях периферического артериального кровотока.

Нежелательно назначение анаприлина при спастическом колите. Осторожность нужна при одновременном применении гипогликемических средств (опасность гипогликемии).

Имеются указания, что анаприлин (и другие бета-адреноблокаторы) не следует применять в сочетании с верапамилом (изоптином) в связи с возможностью тяжелых сердечно-сосудистых расстройств (коллапс, асистолия).

8.6.2. Бета-адреномиметики.

Нами бета-адреномиметики применяются по следующим показаниям:

1. С целью подготовки беременных при отсутствии биологической готовности к родам и при наличии патологического прелиминарного периода при незрелой шейке матки.

2. У беременных высокого риска по перинатальной патологии сочетанием бета-адреномиметиков и простагландиновых гелей с простеноном (простагландин E₂).

3. При родовозбуждении окситоцическими средствами и лечении слабости родовой деятельности при отсутствии биологической готовности к родам.

Нами у 185 беременных при отсутствии биологической готовности к родам и у 208 беременных при патологическом прелиминарном периоде и отсутствии биологической готовности к родам применили бета-адреномиметики (бриканил, алулент, партусистен, гинипрал).

В литературе имеются единичные сообщения о применении бета-адреномиметиков (партусистена) с целью профилактики слабости родовых сил с длительным прелиминарным периодом (В. Н. Горовенко, А. Н. Иванов, 1981). Авторы применили у 56 беременных партусистен в виде ректальных свечей. В одной свече содержится 0,005 г препарата. Свечи назначали от 1 до 4 раз в сутки в зависимости от терапевтического эффекта. У 49 из 56 беременных через 25—40 мин после ректального применения партусистена значительно снизилась возбудимость матки, а через 1—1,5 ч гистерограмма отражала лишь редкие физиологические сокращения матки. В родах лишь у 2 женщин отмечалась слабость родовых сил. При этом продолжительность родового акта у первородящих составила 11,4 ч и у повторнородящих — 7,4 ч против 13,9 и 9,6 ч в контроле.

Подготовка беременных при патологическом прелиминарном периоде бриканилом (тербуталином) и алулентом. Клинические исследования проведены у 208 беременных при патологическом прелиминарном периоде (ППП) более 12 ч. Возраст обследованных был от 18 до 39 лет. Срок беременности — 39—41 нед.

В процессе подготовки беременных бета-миметиками сократительная активность матки и состояние внутриутробного плода оценивались на основании трехканальной наружной гистерографии аппаратом «ДУ-4» и кардиотокографии.

До применения бета-миметиков у всех беременных ППП протекал с болевыми ощущениями, сходными с таковыми при родовых схватках. Эти ощущения нарушали суточный ритм сна, вызывали утомление беременных, чувство дискомфорта. Первородящих было 153, повторнородящих — 55. Зрелая шейка матки отмечалась у 89 беременных, созревающая у 76 беременных и незрелая у 43 женщин.

Обследованные женщины были разделены на 3 группы. Первую группу составили 47 беременных, подготовка у которых ППП проводилась бриканилом в дозе 5 мг перорально, однократно. Вторую группу составили беременные, которым применяли алулент в дозе 0,5 мг внутримышечно, однократно. В третью группу, контрольную, вошли 100 беременных без введения лекарственных средств (В. В. Абрамченко, И. М. Бетоева, 1988).

При сравнении всех трех групп и выявления последующих осложнений в родах мы установили, что поздним токсикозом роды осложнились в контрольной группе у 68 рожениц ($68 \pm 4,66\%$), в группе с использованием бриканила у 10 рожениц ($21,3 \pm 5,97\%$), при внутримышечном введении алулента поздний токсикоз в ро-

дах выявлен у 16 рожениц ($26,2 \pm 5,6\%$). Различие основных групп с контрольной статистически достоверно ($p < 0,01$). В контрольной группе отек беременных наблюдался у 24 женщин, нефропатия I степени у 37 рожениц, нефропатия II степени у 5 и у одной роженицы была преэклампсия.

В группе, леченной бриканилом, отек беременных выявлен у 6 рожениц, нефропатия I степени у 7 и нефропатия II степени у 3 женщин.

В первой группе после применения бриканила через 30—40 мин отмечалось урежение маточных сокращений и снижение их амплитуды, а через 2—3 ч — полное прекращение схваток. В роды они вступали, в среднем, через $17,8 \pm 1,58$ ч. Средняя продолжительность родов у первородящих составила $11, 24 \pm 0,8$ ч, тогда как в контрольной группе она равнялась $13,9 \pm 0,8$ ч. Различие статистически достоверно ($p < 0,05$). У повторнородящих продолжительность родов была $6,1 \pm 0,6$ ч против $9,08 \pm 0,93$ ч ($p < 0,01$). Роды осложнились слабостью родовой деятельности у 6 рожениц, что составляет $12,8 \pm 4,9\%$. В контрольной группе у 33 ($33 \pm 4,7\%$). Различие статистически достоверно ($p < 0,01$). Операцией кесарева сечения родоразрешены 2 роженицы. В контрольной группе было 9 оперативных вмешательств.

При изучении состояния плода и новорожденного установлено, что применение бриканила при ППП позволяет снизить процент детей, родившихся в состоянии гипоксии. Так, в состоянии гипоксии после применения бриканила родилось 5 детей, что составляет $10,6\%$, тогда как в контрольной группе было 36 детей с гипоксией (36%). Различие статистически достоверно ($p < 0,05$).

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар была $8,51 \pm 0,095$ балла. Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в контрольной группе была $8,17 \pm 0,095$ балла.

Средняя величина кровопотери у рожениц, которым назначали бриканил составила $181 \pm 14,76$ мл. В контрольной группе она равнялась $242,6 \pm 10,66$ мл ($p < 0,01$). Кровопотерю в послеродовом и раннем послеродовом периодах свыше 400 мл наблюдали лишь у одной женщины (задержка частей последа); в контрольной группе патологическое кровотечение отмечено у 2 женщин и позднее послеродовое кровотечение (700 мл) у одной родильницы.

Алудент в дозе 0,5 мг/мл (применяли внутримышечно при патологическом прелиминарном периоде). После введения алудента сокращения матки прекращались через 40—60 мин, однако через 2—3 ч большинство беременных вновь отмечали слабые, короткие, нерегулярные схватки. В роды беременные данной группы вступали в среднем через $10,16 \pm 1,12$ ч. Продолжительность родов у первородящих составила $11,3 \pm 0,77$ ч против $13,9 \pm 0,8$ ч в контрольной группе ($p < 0,05$). Роды осложнились слабостью родовой деятельности у 11 рожениц ($18 \pm 4,9\%$), тогда как в контрольной группе слабость родовой деятельности наблюда-

лась у 33 рожениц ($33 \pm 4,7\%$). Различие статистически достоверно ($p < 0,05$). Оперативным путем родоразрешены 2 роженицы.

Детей, родившихся в состоянии гипоксии, было 10 ($16,4 \pm 4,7\%$) против 36 ($36 \pm 4,8\%$) в контрольной группе ($p < 0,01$). Оценка детей по шкале Апгар была $8,5 \pm 0,086$ балла.

Средняя величина кровопотери у рожениц данной группы составила $207,5 \pm 14,05$ мл против $242,63 \pm 10,66$ мл в контрольной группе ($p < 0,05$). Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах свыше 400 мл отмечено у 3 женщин.

Таким образом, эти исследования показали, что применение бета-адреномиметиков в указанных дозах в течение 3—5 дней с целью подготовки беременных к родам и при наличии патологического прелиминарного периода однократное их введение дает положительный терапевтический эффект без отрицательного влияния на организм матери, состояние плода и новорожденного ребенка при условии соблюдения противопоказаний к применению этих препаратов в акушерской практике.

У беременных высокого риска перинатальной патологии (синдром плацентарной недостаточности, гипотрофия плода, симптомы нарушения жизнедеятельности плода, при медикаментозном родо-возбуждении окситоцическими средствами, перенашивании беременности, позднем токсикозе беременных и др.) нами разработан метод сочетанного применения бета-адреномиметиков с простагландиновыми гелями. Этот метод позволяет улучшить состояние плода у данного контингента беременных за счет улучшения маточно-плацентарного кровообращения при использовании бета-адреномиметика и одновременно избежать гиперстимуляции матки при введении простагландинового геля. Этот метод дает высокий терапевтический эффект. Кроме того, бета-адреномиметики оказывают положительное влияние при несвоевременном отхождении вод и незрелой шейке матки и при лечении слабости родовой деятельности (В. В. Абрамченко, Н. Б. Минин, 1987, 1988).

Основными клиническими показаниями для применения бета-адреномиметиков являются:

1) при клинически выраженном прелиминарном периоде и отсутствии биологической готовности к родам у беременных с наличием частых маточных сокращений с явлениями дискомфорта и нарушении сна и отдыха у беременных;

2) для предоставления медикаментозного сна-отдыха и незрелой шейке матки;

3) при наличии маточных сокращений с симптомами нарушения жизнедеятельности внутриутробного плода, обусловленных длительным ППП.

При этом отмечается улучшение в состоянии внутриутробного плода.

Таким образом, применение адренергических средств является одновременно и методом антенатальной охраны плода.

При применении бета-адреномиметиков необходимо тщательное клиническое наблюдение, особенно в случаях длительного токолиза этими препаратами.

Из побочных воздействий особое внимание врач должен обращать на следующее:

1. Тахикардия.
2. Изменение артериального давления.
3. Снижение уровня калия в сыворотке крови.
4. Возможность задержки воды в организме.
5. Возможные изменения в миокарде сердца.
6. Усиленный глюконеогенез.

Противопоказания:

- I. Абсолютные:
 1. Лихорадка.
 2. Инфекционные заболевания у матери и плода.
 3. Внутриматочная инфекция.
 4. Гипокальемия.
 5. Сердечно-сосудистые заболевания: миокардит, миокардиопатия, расстройства проводимости и ритма сердца.
 6. Тиреотоксикоз.
 7. Глаукома.
- II. Относительные:
 1. Сахарный диабет.
 2. Раскрытие маточного зева на 4 см и более к началу токолиза.
 3. Преждевременное излитие околоплодных вод.
 4. Срок беременности, меньше 14 нед. беременности.
 5. Гипертензивные состояния при беременности с артериальным давлением 150/90 мм рт. ст. и выше.
 6. Пороки развития плода.

8.8. Метод подготовки беременных глюкокортикоидами и предшественником синтеза норадреналина — Л-ДОПА

Несмотря на то, что специфического влияния кортикостероидов на сократительную активность матки не установлено, общепринятым считается положение, что в отношении клеток миоэпителия эти гормоны осуществляют общую регуляцию функций (Fuchs, 1978, 1984). Будучи регуляторами многих основных метаболических процессов, они оказывают выраженное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен, поэтому имеют непосредственное отношение к энергетическому обеспечению мышечных сокращений (В. В. Ракицкая и др., 1989).

С наступлением родовой деятельности у человека происходит активация секреторной функции надпочечников, сопровождающаяся увеличением количества как связанных, так и свободных кортикостероидов в плазме крови (Г. А. Паллади и др., 1978; О. И. Захарова и др., 1986). Однако уровень гормона в крови

часто не отражает его активности на клеточном уровне, так как его эффект зачастую зависит от чувствительности специфических рецепторов в тканях, воспринимающих гормональный сигнал и иницилирующих влияние гормона на клетку (В. Б. Розен, 1986).

В ряде клинических и экспериментальных исследований показано, что после подкожного введения эстрадиола-дипропионата в сочетании с гидрокортизоном отмечено увеличение митотического индекса в клетках эпителия влагалища и шейки матки (Tilewa et al., 1986), глюкокортикоиды вызывают образование липокортина-подобных факторов в нефагоцитирующих мезотелиальных клетках и за счет этого угнетают синтез простаглицлина (ПГ₁₂) (Van de Velde, 1986). Кроме того, глюкокортикоиды уменьшают степень постнатальной гипоксии у недоношенных новорожденных крыс, так как применение, например, дексаметазона способствует повышению концентрации фосфолипидов до величин, характерных для доношенных плодов. Лечение дексаметазоном во время беременности является профилактикой постнатальной гипоксии у недоношенных новорожденных за счет увеличения легочного сурфактанта, улучшающего переход кислорода через альвеолярные мембраны (Juanes et al., 1986).

В плане подготовки беременных к родам важные данные, показывающие что, например, дексаметазон повышает гломерулярный синтез ПГ у крыс (Egman et al., 1986), а также уменьшает почечный 15-гидроксипростагландин-дегидрогеназы активность и повышают активность обоих простагландинов — простагландина E₂ и простагландина Ф_{2a} и повышает также уровень неэстерифицированной арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза ПГ в почках.

В связи с этим нами (В. В. Ракицкая и др., 1989) представлялось важным изучить уровень кортикостероидной рецепции в миометрии женщин при нормальных родах и родах, осложненных слабостью родовой деятельности в сопоставлении с концентрацией кортизола в плазме крови матери и плода.

Обследованы 134 женщины в возрасте от 18 до 37 лет. В результате проведенного анализа мы получили данные, подтверждающие имеющиеся в литературе данные об увеличении содержания кортизола в крови рожениц и пуповинной крови плода. При слабости родовой деятельности повышение уровня этого гормона было менее выраженным, чем при нормальных родах. Дефициту гормона в крови матери при слабости родовой деятельности соответствовало и более низкое содержание кортизола в крови плода.

Учитывая то, что решающим фактором в реализации гормонального влияния на эффекторные клетки является взаимодействие гормона со специфическими рецепторами, мы изучили рецепторное связывание дексаметазона в различных участках миометрия и установили, что во время нормальных родов происходит снижение уровня кортикостероидной рецепции, особенно в области плацентарных площадок и нижнего сегмента матки, а при

слабости родовой деятельности рецепторное связывание дексаметазона возрастает. Следовательно, при слабости родовой деятельности увеличивается способность ткани миометрия связывать этот гормон либо за счет возрастания числа глюкокортикоидных рецепторов, либо за счет увеличения их сродства. Возможно, это связано с более низким уровнем кортизола в крови рожениц, со слабостью родовой деятельности и дополнительно свидетельствует о важной роли глюкокортикоидных гормонов в регуляции сократительной функции матки. (В. Г. Шаляпина и др., 1988; В. В. Ракицкая и др., 1989).

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

Исходя из обнаруженного нами нарушения взаимодействия кортикостероидов с глюкокортикоидными рецепторами в ткани миометрия при слабости родовой деятельности, а также того обстоятельства, что при слабости родовой деятельности содержание норадреналина в плазме крови было в 2 раза ниже, чем у здоровых рожениц, нами (В. Г. Шаляпина, В. В. Абрамченко, В. В. Ракицкая, М. В. Джикия, 1989) был разработан новый метод подготовки к родам у беременных высокого риска по развитию слабости родовой деятельности. Метод включает применение предшественника норадреналина — Л-ДОПА в дозе 0,1 г 3 раза в сутки в течение 3—5 дней в сочетании с внутримышечным введением 50 мг гидрокортизона или дексаметазона в дозе 0,5 мг 4 раза в сутки также в течение 3—5 дней.

Как было показано в исследованиях В. Н. Васильева, В. С. Чугунова (1985) при применении леводопы как теста у людей не отмечено в применявшихся дозах (0,1 г) побочных эффектов. Наши наблюдения также подтверждают эти исследования. Леводопа может быть применена у беременных без выраженных сердечно-сосудистых заболеваний, так как в литературе имеются единичные сообщения о возможности возникновения ортостатической гипотензии. Нами леводопа применялась у соматически здоровых беременных, при отсутствии биологической готовности к родам и при сроке беременности 39—41 нед. беременности.

Леводопа не противопоказана при беременности (Rote, 1974; Massam, 1975; Onnis, Grella, 1984). У крыс, мышей, кроликов леводопа не оказывает ни эмбриотоксического, ни тератогенного эффектов в нормальных терапевтических дозах (Staples, Mattis, 1973; Huff, 1974). Так, у крыс по данным Huff (1974) дозы леводопы внутрь от 75—150—300 мг/кг с 6-го по 15-й день беременности не оказывает неблагоприятного влияния на плод. Кроме

того, применение дозы 12,5 мг/кг со 2-го по 19-й день беременности не оказывает тератогенного эффекта и не приводит к спонтанному аборту.

У мышей дозы леводопы 500 мг/кг внутрь с 6-го по 15-й день беременности не оказывают ни эмбриотоксического, ни тератогенного действия (Staples, Mattis, 1973). У кроликов прием внутрь леводопы в дозах 50—100—200 мг/кг с 6-го по 15-й день беременности не оказывает влияния на плод (Oppis, Grella, 1984). У кормящих матерей леводопа противопоказана, так как вызывает угнетение выделения пролактина (Kastrup, Schwach, 1975; Baker, 1975).

Обширная литература по применению глюкокортикоидов для профилактики респираторного дистресс-синдрома показывает, что длительное применение глюкокортикоидов не оказывает неблагоприятного влияния на организм матери, плода и новорожденного ребенка. Мы считаем относительными противопоказаниями для применения гидрокортизона и других аналогов глюкокортикоидов при выраженном инсулинзависимом сахарном диабете и тяжелых формах позднего токсикоза с АД свыше 160/110 мм рт. ст. Применяемые нами дозы глюкокортикоидов не оказывали неблагоприятного влияния на мать, плод и новорожденного, о чем указывают клинические наблюдения у 36 беременных женщин.

Обоснованием одинаковой схемы подготовки беременных леводопой и дексаметазоном служит то обстоятельство, что масса беременной по нашим данным не имеет значения. Это, вероятно, можно объяснить тем, что содержание гормонов в крови не является решающим фактором в реализации гормональных сигналов на эффекторные клетки и что последнее в большей мере обусловлено их взаимодействием с рецепторами, о чем свидетельствуют наши данные экспериментальных исследований на полосках миометрия беременных женщин.

Результаты клинических наблюдений у 36 беременных, подготовленных леводопой и гидрокортизоном, показали, что средняя продолжительность родов у первородящих составила 5 ч 50 мин и $12,6 \pm 0,9$ ч при применении обычной схемы (глюкозо-витамино-кальциевый фон), а без применения лекарств (вторая контрольная группа) продолжительность родов составила у первородящих при отсутствии биологической готовности к родам — $17,2 \pm 1,1$ ч ($p < 0,001$). Оперативное родоразрешение (кесарево сечение, акушерские щипцы) в контроле составили 15,1%, в основной группе — без операции (0%). Нарушение жизнедеятельности плода по данным клиники и кардиотокографии отмечено у 10 из 36 беременных, а в контроле у 40 из 102 беременных — не выявлено различий в обеих группах. В то же время асфиксия новорожденного (оценка по шкале Апгар 6 баллов и ниже) отмечена у 9 (8,49%), а в основной группе асфиксии новорожденного не было. Перинатальной смертности в основной группе также не было. Кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах не отлича-

лась в основной и контрольной группах и составила в среднем у первородящих 100 мл, у повторнородящих — 150 мл, в контроле соответственно 194 и 178 мл. В основной группе лактация была в норме у 33 родильниц и лишь у 4 — недостаточная. В контрольной группе у 13 из 102 родильниц (различие статистически достоверно, $p > 0,05$).

Таким образом, на основании клинико-экспериментальных исследований по определению катехоламинов при акушерской патологии и определения состояния глюкостероидной рецепции в норме и патологии нами совместно с физиологами было разработано обоснование, методика, дозы и способ введения предшественника норадреналина — леводопы и гидрокортизона для подготовки беременных к родам, угрожаемым по развитию слабости родовой деятельности. Клинические исследования у 36 беременных показали высокую эффективность данного метода для подготовки беременных при отсутствии биологической готовности к родам. Таким образом, приведенные данные позволяют с новых позиций подойти к профилактике аномалий родовой деятельности (В. В. Абрамченко, 1988).

8.8. Антагонисты кальция при подготовке беременных с патологическим прелиминарным периодом

Признание важности той роли, которую играют ионы кальция при сокращениях миометрия, позволило применить их для подготовки беременных при патологическом прелиминарном периоде (Е. В. Омелянюк, 1988, В. В. Абрамченко, Е. В. Омелянюк, 1988).

Нами был применен у 160 беременных коринфар (нифедипин) по следующей методике: 3 таблетки нифедипина по 10 мг каждая назначались поочередно внутрь с интервалом в 15 мин под контролем АД и ЧСС у матери и плода (по данным кардиотокографии). Первородящих было 122, повторнородящих — 38. В группе первородящих общий процент соматических заболеваний составил 27%, общий процент осложнений беременности 65,5%. У повторнородящих соответственно 34,2% и 31,5%. Среди первородящих зрелая шейка матки была у 80, созревающая у 27 и незрелая у 14 беременных. Среди повторнородящих зрелая шейка матки была у 27, созревающая у 11.

При применении коринфара у 63,77% беременных имелся стойкий токолитический эффект, при повышенном базальном тоне матки по данным гистерографии отмечено через 40—60 мин его снижение на 3—6 мм после приема нифедипина. Средняя длительность родов у первородящих составила $15,4 \pm 0,8$ ч и у повторнородящих — $11,3 \pm 0,77$ ч. Несвоевременное излитие вод отмечено у 18,44%. Роды осложнились слабостью родовой деятельности у 17 рожениц (10,66%) против 33 (33,44%) в контрольной группе ($p < 0,05$). Всем 17 роженицам была применена родостимуляция хинином-окситоцином, в результате чего схватки усили-

лись у 15 рожениц и роды закончены через естественные пути. У 2 рожениц произведена операция кесарева сечения, показанием к которой явилась слабость родовой деятельности и гипоксия плода. Быстрые и стремительные роды наблюдались у 7 ($4,3 \pm 0,85\%$). Общее количество родов, осложненных аномалиями родовой деятельности, составило 15% против 38% в контрольной группе ($p < 0,05$).

Существенно отметить, что по данным кардиотокографии статистически достоверно отмечено уменьшение симптомов нарушения жизнедеятельности плода с $38 \pm 4,8\%$ до $16,4 \pm 4,7\%$. Все дети родились живыми. Асфиксия новорожденного была у 10 (6,25%) против 36% в контроле ($p < 0,01$). С массой свыше 4000 г родилось 12 детей (7,5%). Средняя кровопотеря в последовом и раннем послеродовом периодах составила 212 ± 14 мл против 242 ± 10 мл в контроле ($p > 0,05$). Патологическая кровопотеря в последовом периоде отмечена у 6 (3,7%) против 8% в контрольной группе. Асфиксия новорожденного одинаково часто наблюдалась в основной и контрольной группах (27% против 36%).

Таким образом, применение антагонистов кальция является перспективным методом для подготовки беременных к родам, так как наряду с улучшением сократительной деятельности матки, отмечается улучшение в состоянии периферической и центральной гемодинамики у матери (по данным интегральной реографии) и улучшается состояние плода (по данным клиники и кардиотокографии).

В заключение необходимо подчеркнуть, что в настоящее время врач располагает значительным количеством современных методов подготовки беременных к родам — немедикаментозных и медикаментозных методов, которые необходимо применять с учетом показаний и противопоказаний, состояния здоровья беременной, срока беременности, степени готовности организма женщины к родам, состояния плода, а также показаний и противопоказаний к применению тех или иных методов, особенно медикаментозного воздействия (бета-адреноблокаторы, бета-адреномиметики, глюкокортикоиды, антагонисты кальция и др.).

ЛИТЕРАТУРА

Абрамченко В. В., Донцов Н. И. Способ центральной регуляции диазепамом. — В кн.: Мат. V—VI конф. по изобретательству и рационализации в медицине. — Л., 1976, с. 62—66.

Абрамченко В. В., Шлямин А. Б., Чхеидзе А. Р. Ведение беременности и родов при атипичных формах позднего токсикоза. — Тбилиси, Мецниереба, 1981, 224 с.

Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. И., Ланцев Е. А. и др. Антиадренергические средства. — Методические рекомендации. — Л., 1981, 27 с.

Абрамченко В. В., Ланцев Е. А. Кесарево сечение в перинатальной медицине. — М., Медицина, 1985.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Современные представления о механизмах возникновения родовой деятельности. — Сов. медицина, 1985, № 11, с. 45—49.

Абрамченко В. В., Донцов Н. И., Новиков Е. И. и др. Метод подготовки беременных к родам инфузионной терапией сипетинном. — Здравоохранение Туркменистана, 1982, № 1, с. 12—15.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В. Опыт применения седуксена (диазепама) при лечении патологического прелиминарного периода. — Венгерская Фармакотерапия, 1981, № 2, с. 26—30.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Использование простагландинов в акушерстве. — Акуш. и гинекология, 1982, № 9, с. 4—9.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Бетоева И. М. Профилактика аномалий родовой деятельности. — Изд-во «ИР», Орджоникидзе, 1984, 62 с.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Методы подготовки беременных к родам. — Акуш. и гинекология, 1983, № 8, с. 46—49.

Абрамченко В. В., Терещенков А. В. Применение аутогенной тренировки для подготовки беременных к родам. — В сб.: Психическая саморегуляция. Алма-Ата, вып. 3, 1984, с. 26—29.

Абрамченко В. В., Новиков Е. И. Место применения простагландинов для родовозбуждения и подготовки беременных к родам. — Пед., акуш. и гинекология, 1984, № 4, с. 32—35.

Абрамченко В. В., Белов Д. Ю., Ланцев Е. А., Омелянюк Е. В. Применение электроакупунктуры для регуляции родовой деятельности. — Методические рекомендации. Л., 1985.

Абрамченко В. В., Корхов В. В., Макушева В. П., Новиков Е. И. Опыт применения нового препарата простенона для подготовки беременных к родам. — Здрав. Сов. Эстонии, 1985, № 6, с. 15—18.

Абрамченко В. В., Бибилайшвили З. В., Чхеидзе А. Р. Профилактика и лечение аномалий родовой деятельности. — Тбилиси, 1987.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Аржанова О. Н. и др. Альфа-адреноблокаторы в акушерской практике. — Методические рекомендации. Л., 1987.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Бетоева И. М. Опыт применения бриканила и алуфента для лечения патологического прелиминарного периода. — Вопр. охр. мат., 1987, № 9, с. 46—49.

Абрамченко В. В. Релаксин и беременность. — Акуш. и гин., 1988, № 4, с. 26—29.

Абрамченко В. В., Богдашкин Н. Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. — Здоровье, Киев, 1988.

Абрамченко В. В. Роль катехоламинов в возникновении акушерской патологии. — Сов. медицина, 1988, № 6, с. 39—43.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Циновой В. Ш. Антагонисты кальция в профилактике и лечении аномалий родовой деятельности. — Методические рекомендации. Л., 1988, 13 с.

Абрамченко В. В. Подготовка беременных к родам релаксином. — Акуш. и гинекология, 1988, № 12, с. 3—4.

Абрамченко В. В., Горгиджян Р. С. Прерывание беременности в I и II триместрах естественными и синтетическими ламинариями. — Сов. медицина, 1989, № 1, с. 44—47.

Абрамченко В. В. Простенон. Синтез, свойства, применение. Коллективная монография. Таллинн, Валгус, 1989, под ред. чл.-кор. АН ЭССР проф. Ю. Лилле.

Абрамченко В. В., Разина К. А., Кадлец Н. А., Ступина Е. А. Физиопсихопрофилактическая подготовка к первородящих старшего возраста. — Акуш. и гин., 1989, № 5, с. 65—67.

Абрамченко В. В., Горгиджян Р. С. Ламинарии в акушерско-гинекологической практике. — Акуш. и гин., 1989, № 10, с. 12—14.

Абрамченко В. В., Венцкаускас А. В., Новиков Е. И. Терминированные роды. — Учебное пособие. Вильнюс, 1989, 94 с.

Абрамченко В. В. Альфа-адреноблокаторы и состояние адренорецепторов при акушерской патологии. — Акуш. и гин., 1989, № 12, с. 6—8.

Абрамченко В. В., Омелянюк Е. В., Циновой В. Ш. Применение антагонистов кальция в акушерской практике. — Здр. Туркменистана, 1989, № 12, с. 26—28.

Алипов В. И., Абрамченко В. В., Разина К. А. Принципы физиопсихопрофилактической подготовки беременных групп высокого риска к родам. — Акуш. и гин., 1986, № 1, с. 6—9.

Аржанова О. Н., Чудинов Ю. В., Абрамченко В. В. Сократительная активность миомерии и катехоламины крови во время физиологических и патологических родов. — В кн.: V Всесоюзная конф. по биохимии мышц. — Телави, 1986, с. 127—128.

Барнсток Дж., Коста М. Адренергические нейроны. — Минск, Наука и техника, 1979.

Бакшеев Н. С., Орлов Р. С. Сократительная функция матки. Киев, Здоровье, 1976.

Булдыгин И. А., Репринцева В. М. Катехоламины в симпатических ганглиях. — Минск, Беларусь, 1983.

Бэзшоу К. Мышечное сокращение. М., Мир, 1985.

Василев В. Н., Чугунов В. С. Симпатико-адреналовая активность при различных функциональных состояниях человека. М., Медицина, 1985.

Горовенко В. Н., Иванов А. Н. Применение партусистена для профилактики слабости родовых сил у женщин с длительным прелиминарным периодом. — Акуш. и гин., 1981, № 11, с. 53—58.

Дуда И. В. Нарушения сократительной деятельности матки. Мн, Беларусь, 1989.

Захарова О. И., Старостина Т. А., Малышева В. А. Функциональное состояние коры надпочечников матери и плода при беременности и в родах. — Акуш. и гин., 1986, № 1, с. 16—19.

Каминская В. Т. Галаскорбин в системе профилактики слабости родовой деятельности и гипоксии плода. Автореф. дис. д-ра мед. наук. Минск, 1971.

Михайленко Е. Т., Курский М. Д., Чуб В. В. Биохимия родového акта и его регуляция. Киев, Здоровье, 1980.

Ноздрачев А. Д., Чернышева М. П. Висцеральные рефлексy. Учебное пособие. Л., Изд-во Ленингр. ун-та, 1989.

Паллади Г. А., Поклитарь М. Г., Мукуце Э. В. Глюкокортикоиды в системе — мать — плацента — плод. Кишинев, 1978.

Петров-Маслаков В. В., Абрамченко В. В. Родовая боль и обезболивание родов. М., Медицина, 1977.

Петченко А. И. Физиология и патология сократительной способности матки. Л., 1948.

Писемский Г. К вопросу об иннервации матки. Киев, 1904.

Пинаев Г. П., Ушаков В. Д. Механизмы контроля мышечной деятельности. Л., 1985.

Ракицкая В. В., Гарина И. А., Чудинов Ю. В. и др. Рецепторное связывание ³H-дексаметазона в миомерии женщины при беременности и в родах. — Акуш. и гин., 1989, № 3, с. 63—65.

Тимошенко Л. В. Слабость родовой деятельности. — Киев, Здоровье, 1965.

Хечинашвили Г. Г., Абрамченко В. В., Волков Ю. Л., Новиков Е. И. Современные методы подготовки беременных к родам. Л., 1982. Методические рекомендации.

Шалаяпина В. В., Ракицкая В. В., Абрамченко В. В. Адренергическая иннервация матки. — Л., Наука, 1988.

Шелковников С. А., Савицкий Г. А., Абрамченко В. В. Спонтанная сократительная активность изолированных полосок миомерии матки в зависимости от степени растяжения. — Физиология человека, 1986, № 6, с. 1016—1020.

Ahquist R. P. A study of the adrenotropic receptors. — Am. J. Physiology, 1948, v. 153, p. 586—600.

Andersson K.-E. Pharmacological inhibitor of uterine activity. — Acta obstet. gynecol., 1982, v. 108, p. 1723—1728.

Blaschko H. Metabolism and storage of biogenic amines. — Experientia, 1957, v. 13, p. 9—18.

Exton J. Molecular mechanism involved in alpha-adrenergic responses. — Mol. Cell. Endocrinol., 1981, v. 11, p. 233—239.

Fuchs A.-R. Endocrinology of human parturition.—*Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1984, v. 91, p. 948—967.

Jung H., Lamberti J. Beta-mimetic drugs in obstetrics and perinatology. Stuttgart-New-York, 1982, p. 249—260.

Liggins G. C. Endocrinology of parturition.—In: *Fetal endocrinology*. New-York: Acad. Press, 1981, p. 211—248.

Urban J., Radwan J., Laudanski T., Akerlund M. Dopamine influence on human uterine activity at term pregnancy.—*Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 1982, v. 89, p. 451—455.

Wikland M., Lindblom B., Wiquist N. Catecholamines and contractility of the human myometrium at term: a possible role for prostaglandins.—*Acta physiol. scand.*, 1985, v. 65, p. 331—334.



akusher-lib.ru