

## ПРОБЛЕМА РЕГУЛЯЦИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

О.А. КУЗЬМИНА

*Харьковский государственный медицинский университет*

**Рассмотрена актуальная проблема регуляции родовой деятельности и показано значение новой группы препаратов — антагонистов кальция, которые до настоящего времени не использовались с целью регуляции сократительной деятельности матки в клинической практике.**

Профилактика и лечение патологии сократительной деятельности матки (СДМ) являются важнейшими проблемами современной акушерской науки, от решения которых зависит снижение перинатальных потерь и материнской смертности. Ведущая роль в этом направлении принадлежит фармакотерапии, что определяет актуальность поиска, теоретического обоснования и внедрения в клиническую практику новых высокоэффективных средств регуляции родовой деятельности [1].

Большинство имеющихся в литературе работ, касающихся регуляции СДМ, посвящено изучению какого-либо одного из ее нарушений. Роль и взаимосвязь многосторонних звеньев регуляции и патогенеза нарушений этой функции матки исследованы недостаточно. Одна из причин развития слабости родовой деятельности (СРД) — ослабление адренергического механизма сокращения миометрия, что выражается в снижении чувствительности аденилатциклазной системы к  $\beta$ -агонистам. Регуляция СДМ в акушерской практике путем воздействия на адренергические механизмы является и сейчас рутинным методом ее нарушения [2].

Первые попытки применить катехоламины с целью регуляции СДМ были предприняты еще в 1920-е годы. Они были обоснованы тем, что активность адренергических систем зависит от многочисленных факторов и адренергические механизмы оказывают регулирующее влияние на многие органы и системы.

Следует отметить, что в акушерстве используются в основном препараты, воздействующие на  $\beta$ -адренергические системы. К настоящему времени опубликовано много оригинальных работ и обзоров, посвященных применению  $\beta$ -адреномиметических препаратов с целью торможения СДМ [3]. Наиболее широко используются партусистен (фенотерола гидробромид, беротек), ритодрин (пре-пар, премпар), дилатол (буфенил, нилидрин), алуцент (орципреналина сульфат), изоксуприн (дувадилан), салбутамол (вентолин). Лучшее всего изучено токолитическое действие партусистена и ритодрина [4]. Многие исследователи отмечают хороший эффект (торможение СДМ) от  $\beta$ -адреномиметиков с незначительным влиянием на организм матери и плода. Беременность удается продлить от 1 до 10 дней у большинства женщин (50–90%), причем эффективность зависит от срока беременности и степени выраженности угрозы преждевременного ее прерывания [5]. При исполь-

зовании изоксуприна снижается внутриматочное давление (ВМД) на 37–45%, уменьшается частота схваток, снижаются базальное давление и амплитуда напряжения [6]. Широко используются комбинации различных  $\beta$ -адреномиметиков, сочетания их с индометацином (как блокаторов простагландиногенеза), изооптином (для устранения побочных явлений), дексаметазоном (для профилактики дистресс-синдрома) и другими средствами как с целью усиления токолитического действия, так и для предупреждения побочных влияний.

В литературе подчеркивается, что  $\beta$ -адреномиметики оказывают различное побочное действие прежде всего на сердечно-сосудистую систему матери — тахикардия, увеличение пульсового и систолического давления, увеличение систолического и минутного объема, на углеводный обмен (гипергликемия), а также на другие системы и виды обмена веществ [7]. Нередко отмечаются и более серьезные осложнения: отек легких и ишемия миокарда, особенно при использовании тербуталина и изоксуприна, нарушения функции печени, проявляющиеся гипербилирубинемией, повышением активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы сыворотки крови, маточные кровотечения в родах и послеродовом периоде; нарушения функции плаценты, определяемые при патоморфологическом исследовании; воспалительные осложнения (заболевания женских половых органов в послеродовом периоде и др.) [8]. Некоторые  $\beta$ -адреномиметики оказывают эмбриотоксическое действие, поэтому их не рекомендуется применять в ранние сроки беременности [9].

V.L. Katz, J. Seeds [10] показали, что основным механизмом высокой кардиотоксичности у матери и ребенка является чрезмерное содержание Са в клетках миометрия, которое ведет к перевозбуждению и гибели клетки. Всегда следует с осторожностью прибегать к применению препаратов кальция, учитывая все «за» и «против». Такого же мнения придерживаются и другие авторы [11].

В.В. Абрамченко с соавт. [12] предложил рациональный метод терапии СРД внутривенным введением окситоцина на буферном растворе, что, по мнению авторов, позволяет корригировать нарушение обменных процессов в организме роженицы и плода. При этом методе родостимуляции общая продолжительность родов уменьшилась на 2 ч 30 мин.

Известны отдельные наблюдения, когда  $\beta$ -адреноблокаторы применялись для лечения нарушений

СДМ, прерывания беременности в поздние и ранние сроки [13].

Обобщая данные литературы о клиническом использовании адренергических и антиадренергических средств для терапии нарушений СДМ, можно сделать следующее заключение. При применении  $\beta$ -адреномиметиков наряду с ингибированием моторной активности матки отмечается ряд побочных явлений, особенно в материнском организме (кардиоваскулярные эффекты, обменные нарушения). Делаются попытки устранения этих осложнений прежде всего путем комбинаций  $\beta$ -адреномиметиков с другими средствами, в частности с  $\beta$ -адреноблокаторами. Изучаются возможности применения  $\beta$ -адреномиметиков для лечения нарушений маточно-плацентарного кровообращения, при быстрых и стремительных родах. Однако ряд авторов отмечают при этом недостаточные целевые эффекты и множество побочных явлений как в организме матери, так и особенно — плода.

Значительным прогрессом в регуляции и коррекции нарушений СДМ можно считать открывшуюся возможность использования простагландинов (ПГ) [14]. Известно, что ПГ обладают чрезвычайно широким спектром биохимической и физиологической активности с высокой скоростью обновления в организме. Основным предшественником и источником биосинтеза ПГ является арахидоновая кислота, которая отщепляется фосфолипазой от фосфолипидов. Из нее с помощью простагландин-эндопероксидазной синтетазы образуются первичные, весьма лабильные ПГ (циклические эндопероксиды). С помощью ферментов (редуктазы и изомеразы) из циклических эндопероксидов синтезируются ПГ  $E_2$  (простин  $E_2$ , динапростон) и ПГ  $F_{2\alpha}$  (энзапрост, простин  $F_{2\alpha}$ , динопрост), которые играют особенно важную роль в генеративной функции, в частности, регулируют тонус и СДМ [15].

ПГ  $E_1$  и  $E_2$  расслабляют стенки артерий эластического типа (аорту) и сокращают стенки артерий мышечного типа. Они и их нитропроизводные простанит и нитропростон повышают концентрацию свободного кальция в миоплазме гладкомышечных клеток кровеносных сосудов [16].

ПГ  $F_{2\alpha}$  (энзапрост) является высокоспецифичным соединением, усиливающим сокращения миомерии и стимулирующим освобождение окситоцина задней долей гипофиза. Серотонин обеспечивает проницаемость клеточных мембран для  $Ca^{2+}$ , который активирует ферментные системы, что необходимо для сокращения мышечной клетки [17]. Это способствует повышению возбудимости и сократимости мышечных элементов матки. Доказано, что ацетилхолин (АХ) может способствовать повышению выработки ПГ  $E_2$ , обладающего депрессорным действием [18].

Под влиянием нейрогуморальных изменений перед началом родов в матке преобладает активность  $\alpha$ -адренорецепторов, чувствительных к АХ, серотонину и гистамину. Существенные изменения происходят и в мышечных клетках миомерии: снижается мембранный потенциал клеток, увеличивается их возбудимость, усиливается спонтанная активность, повышается чувствительность к контрактильным ве-

ществам. В миомерии накапливаются энергетические вещества, обеспечивающие сократительную деятельность матки: гликоген, фосфокреатинин, глутатион. При снижении мембранного потенциала могут генерировать возбуждение все клетки миомерии [19]. Однако, по мнению большинства исследователей, в матке имеется группа клеток, в которых первично возникает возбуждение, распространяющееся в последующем на всю матку; полагают, что этот так называемый водитель ритма располагается в дне матки, ближе к правому углу. Когда возбудимость матки и сила раздражения достигают определенного предела, возникает родовая деятельность [20].

Миотропное свойство было первым замеченным среди многих других свойств ПГ. Сокращения миомерии у женщин и животных усиливаются под влиянием различных видов ПГ. Первое сокращение миомерии наступает, когда исчерпывается лимит эластичности матки и ее растяжимость и объем не могут больше увеличиваться [21].

Работами ряда авторов установлено, что энзапрост вызывает деполяризацию клеток миомерии, стимулирует спазмогенный эффект  $Ca^{2+}$  и облегчает освобождение нейромедиаторов. При этом улучшается трансмембранный переход Са с образованием внутри клеток комплексов  $Ca^{2+}$ . Указанные процессы сопровождаются повышением реактивности гладких мышц [22].

P. Husslem et al. [23] установили взаимосвязь ПГ с нейромедиаторными системами и повышением под влиянием ПГ секреции окситоцина не только гипофизом, но и другими органами. Все эти данные позволяют сделать вывод, что ПГ играют ключевую роль в механизме родов [24].

Для родовозбуждения и родоактивации ПГ целесообразнее применять при достаточной готовности организма к родам и при искусственной или спонтанной амниотомии. Важнейшим звеном в механизме контрактильного действия ПГ является их влияние на стероидогенез, вследствие которого снижается уровень как эстрогенных соединений, так и прогестерона, что обусловлено прямым воздействием ПГ на яичники (лютеолиз и дегенеративные изменения желтого тела), плаценту (функциональные изменения) и функцию гипофиза, а также вторичным путем в связи с изменением маточно-плацентарного кровообращения, обусловленного СДМ [25]. Поэтому применение больших доз ПГ небезразлично не только для матери из-за большого числа побочных явлений, но и для плода вследствие возможного развития гипоксических состояний, обусловленных нарушением маточно-плацентарного кровообращения [26].

Многими авторами показано, что биологически активные вещества — АХ, окситоцин, энзапрост, серотонин, адреналин и норадреналин — при прямом, длительном, непрерывном взаимодействии с миомерией человека и животных закономерно вызывают развитие десенситизации [27]. Это явление может возникнуть как при стимулирующем, так и при угнетающем воздействии на миомерии. При наличии спонтанной сократительной активности вещества-стимуляторы способны инициировать ее, т. е. оказывают триггер-

ное влияние. Выраженность параметров спонтанной и вызванной сократительной активности зависит от видовой принадлежности миометрия и гормонального фона. Интенсивность вызванной сократительной активности определяется, кроме того, природой воздействующего вещества [28].

Для усиления токолитического эффекта, с одной стороны, и ослабления нежелательных эффектов — с другой, В.В. Абрамченко с соавт. [12] предложили сочетать энзапрот с  $\beta$ -адреномиметиками в комплексной терапии первичной СРД. Положительные результаты авторы наблюдали и при сочетанном применении центральных холинолитиков (спазмолитика) с периферическими холинолитиками (ганглерон) и миотропными средствами (галидор). Такое сочета-

ние основано на том, что в миометрии при первичной слабости родовых сил снижаются энергетические и биосинтетические процессы, являющиеся следствием нарушения систем нейрогуморальной регуляции роженицы, которые приводят к нарушению специфической функции матки — снижению СДМ и ее потенциала [29].

В арсенале средств, способных регулировать СДМ, остаются и препараты магния [8].

Суммируя сказанное, следует констатировать, что несмотря на большую практическую значимость рассматриваемой проблемы, до сих пор не разработаны достаточно надежные и безвредные способы регуляции родовой деятельности при аномалии родовых сил.

### Литература

1. Орчаков В.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения  $\beta$ -адреноблокаторов в комплексной терапии слабости родовой деятельности при гестозах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1999.— 20 с.
2. Подобед Н.Д. Эффективность рефлексотерапии в лечении дискоординированной родовой деятельности: Дис. ... канд. мед. наук.— Волгоград, 1996.— 191 с.
3. Доленко В.И., Левашова И.И., Мельников А.П. Тактика активного ведения родов: за и против // Акуш. и гинекол.— 1993.— № 2.— С. 3–5.
4. Петров А.М. Патогенез нарушений сократительной деятельности матки у многорожавших женщин: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— СПб., 1995.— 35 с.
5. Влияние АМГФ на функциональное состояние децидуальных лимфоидных клеток при аномалиях родовой деятельности / Н.В. Ерохина, Н.Ю. Сотникова, Л.В. Посисеева и др. // Актуальные проблемы здоровья семьи.— Иваново, 2000.— С. 51–54.
6. Balais S.Y., Prado W.A., Alves-do-Prado W. Antagonistic effects of trifluoperazine, imipramine, and chlorpromazine against acetylcholine-induced contractions in isolated rat uterus // Chung. Kuo. Yao. Li. Hsueh. Pao.— 2004.— Vol. 18, № 2.— P. 97–100.
7. Миронов Н.В., Хрипунова Г.И. Особенности сократительной функции матки в прелиминарном периоде и методы их регуляции // Акуш. и гинекол.— 1993.— № 3.— С.35–37.
8. Применение сакральной анестезии при лечении дискоординации родовой деятельности / В.М. Рогов, А.А. Коноплянкин, В.И. Бабики и др. // Современ. проблемы диагностики и лечения нарушений репродуктивного здоровья женщины // Сб. тр. 5-го Сев.-Кавказ. съезда акуш.-гинеколог. — Ростов, 2004.— С. 210.
9. Epidural anesthesia for labor / P. Dailland, P. Chaussis, J. Landru, H. Belkacem // Cah. Anesth.— 1996.— Vol. 44, № 2.— P. 127–143.
10. Katz V.L., Seeds J. Epidural analgesia in a preeclamptic parturient after normalization of a prolonged bleeding time with DDAVP // Reg. Anesth.— 1989.— Vol. 20, № 5.— P. 448–451.
11. Полубенцев Д.Ю. Особенности фетоплацентарного кровообращения в родах // Акуш. и гинекол.— 1991.— № 8.— С. 51–52.
12. Современные аспекты регуляции родовой деятельности / В.В. Абрамченко, З.В. Бибилейшвили, С.Т. Рудаков, О.П. Семенов — М., 1997.— 278 с.
13. Орлов В.И., Погорелова Т.Н., Мелконова К.Ю. Новые данные о роли плода в инициации родов // Акуш. и гинекол.— 1991.— № 2.— С. 26–27.
14. Chan K.K., Robinson G., Pipkin F.B. Differential sensitivity of human nonpregnant and pregnant myometrium to calcitonin gene-related peptide // J. Soc. Gynecol. Invest.— 1997.— Vol. 4, № 1.— P. 15–21.
15. Петербурзька В.Ф. Підсумки і перспективи наукових досліджень з питань регуляції родової діяльності // Педіатр., акуш. та гинекол.— 1988.— № 1.— С. 35–38.
16. Жердин Д.П., Торту Д.Д., Голд Ф.В. Клиническое значение взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и репродуктивной систем у женщин // Междунар. журн. мед. практики.— 1999.— № 12.— С. 23–35.
17. A decline in myometrial nitric oxide synthase expression is associated with labor and delivery / R.K. Bansal, P.C. Goldsmith, Y. He et al. // J. Clin. Invest.— 1997.— Vol. 99, № 10.— P. 2502–2508.
18. Пилипенко О.М., Сиротина Е.А., Батман Ю.А. Індукція родової діяльності препаратом протостгландин F2 $\alpha$  // Тез. 8-го з'їзду акушерів-гінекологів України.— Одеса, 1996.— С. 13–14.
19. Раскуратов Ю.В. Аномалии родовой деятельности. (Особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода): Автореф. дис. ... д-ра мед.наук.— СПб., 1995.— 32 с.
20. Berenson A.B., Wilkinson G.S., Lopez L.A. Substance use during pregnancy and peripartum complications in a triethnic population // Int. J. Addict.— 1995.— Vol. 30, № 2.— P. 135–145.
21. Подпоренко А.Д. Прогнозирование слабости родовой деятельности и ее профилактика в подготовительном периоде к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Ташкент, 1998.— 16 с.
22. Echeverria E., Rocha M. Randomized comparative study of induced labor with oxytocin and misoprostol in prolonged pregnancies // Rev. Chil. Obstet. Gynecol.— 2002.— Vol. 60, № 2.— P. 108–111.
23. Effects of early augmentation of labour with amniotomy and oxytocin in nulliparous women: a meta-analysis / P. Husslem, F. Vendittelli, I. Krauss, G. Braart // Br. J. Obstet. Gynecol.— 2001.— Vol. 105, № 2.— P. 189–194.
24. Relative potencies of bupivacaine and ropivacaine for anal-

- gesia in labour / G. Capogna, D. Celleno, P. Fusco et al. // Br. J. Anaesth.— 1999.— Vol. 82, № 3.— P. 371–373.
25. Effect of oxytocin receptor and p2-adrenoceptor blockade on myometrial oxytocin receptors in parturient rats / T. Engstrom, P. Bratholm, H. Vilhardt, N.J. Christensen // Biol. Reprod.— 1999.— Vol. 60, № 2.— P. 322–329.
26. *Пуганова Н.Л.* Эндотелины и их роль в акушерской патологии // Акуш. и гинекол.— 2003.— № 2.— С. 9–11.
27. *Challis J.R.* Molecular aspects of preterm labor // Bull. Mem. Acad. R. Med. Belg.— 2001.— Vol. 153, № 5–6.— P. 263–270.
28. Содержание и распределение катехоламинов в матке женщин во время беременности и родов / В.В. Ракицкая, В.Г. Шаляпина, О.Н. Аржанова и др. // Акуш. и гинекол.— 1991.— № 10.— С. 20–22.
29. Increased risk of adverse maternal outcomes with induction of labor in women with a history of previous cesarean delivery / S. Fleischman, K.A. Bennett, L. Elmore et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.— 2000.— Vol. 182, № 1, Part 2.— Abst. 399.

Поступила 21.10.2005

## THE PROBLEM OF LABOR ACTIVITY REGULATION IN MODERN OBSTETRICS

O.A. Kuzmina

### S u m m a r y

The urgency of the problem of labor activity regulation is shown. Significance of a new group of drugs (calcium antagonists) which has not been used yet with the purpose to reduce the uterus contractions is shown.