

К МЕТОДИКЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛИЯНИЯ ПРОСТАГЛАНДИНОВ НА МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Л.Р. АБРАМЯН

*Институт перинатологии, акушерства и гинекологии
Республики Армения, 375096 Ереван
Государственное учреждение Институт акушерства и гинекологии
им. Д.О. Отта РАМН, СПб*

With the aim of delivery induction various methods and drugs, in particular, oxytocin, natural prostaglandins, prostaglandins analogues, 15-methyl prostaglandin, $F_{2\alpha}$ -type sulprostonmisoprostol have been applied, as well as mifepriston, which is the antagonist of progesterone. In the hospital the misoprostol was used before the preinduction or with the aim of induction in the gestational period from 38-41 weeks. The cardiotaehography was used, also dopplerometria of uterine and umbilical arterie, and medium cerebral vein, amniocopy, ultrasound examination, later the histomorphological examination of placenta after the delivery. The results of the examination proved the effectiveness and reliability of the above mentioned methods, and misoprostol (sautotec).

Простагландин - гиперстимуляция матки - родовозбуждение - маточно-плацентарное кровообращение - мизопроствол

Несмотря на более высокую частоту развития гиперстимуляции матки при родовозбуждении простагландином E_2 , частота нарушения сердечного ритма плода остается одинаковой при его применении.

Нет достаточного количества данных о влиянии различных методов родовозбуждения на такие показатели, как количество новорожденных, нуждающихся в оказании реанимационных мероприятий и интенсивной терапии. Никаких различий при использовании простагландина E_2 или окситоцина на основании имеющихся данных выявить не удалось. Сведения о количестве новорожденных с низкой оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин не позволяют выявить какие-либо различия в воздействии простагландина E_2 и окситоцина. При родовозбуждении простагландином, по сравнению с окситоцином, ниже частота гипербилирубинемии (желтухи) в неонатальном периоде, однако это может быть результатом погрешностей, возникающих в ходе исследования.

Для индукции родов используется целый ряд препаратов и методов, включая окситоцин, естественные простагландины, аналоги простагландинов типа 15-метил-простагландин $F_{2\alpha}$, сульпростонмизопроствол, а также антагонист прогестерона мифепристон.

Внутривенное введение простагландинов в настоящее время повсеместно вытесняется другими способами из-за относительно высокой частоты побочных осложнений. В то же время при использовании внутривенно энзапроста (ИПТ-2а) при первичной, так и вторичной слабости родовой деятельности двигательная активность плода характеризуется генерализованными движениями, преимущественно сочетавшимися с маточными сокращениями, отсутствием изолированных движений плода [2]. При сравнении с двигательной активностью плода, зарегистрированной в контрольной группе, не было выявлено достоверных различий, что свидетельствовало в пользу физиологичности и безопасности местного способа родостимуляции. Метод их интраамниального введения сейчас постепенно вытесняется другими.

Внутриамниальное введение простагландинов или их аналогов обычно в виде суппозитория, гелей или пессариев в настоящее время является наиболее распространенным методом, благодаря удобству и простоте применения. Однако в этом случае уровень побочных осложнений высок. Наиболее часто применяются простагландин E₁ (гемепрост, церваем), ПГЕ₂ и его аналоги.

Мизопростол - аналог простагландина E₁ - оказался наиболее эффективным для родовозбуждения на всех стадиях при пероральном или вагинальном назначении. Поскольку препарат не зарегистрирован для использования в акушерстве и гинекологии, то никаких рекомендаций по его применению и дозировкам не имеется. Главная опасность состоит в гиперстимуляции матки, которая может закончиться даже ее разрывом. Поэтому применение препарата в настоящее время должно ограничиваться его изучением с целью определения оптимальных и безопасных режимов введения.

Мифепристон, стероидное вещество - антагонист прогестерона, представляется многообещающим препаратом для родовозбуждения при антенатальной гибели плода. Возможно, его следует применять в комбинации с простагландинами для усиления эффективности действия препарата. Считается, что улучшение методики использования простагландинов или их аналогов приведет к ограничению применения мифепристона [1, 3]. Особого внимания заслуживает изучение влияния мизопростала на маточно-плацентарное кровообращение. Имеются лишь единичные работы о влиянии мизопростала на маточный артериальный кровоток и частоту сердечных сокращений (ЧСС) плода в ранние сроки беременности [7], а также действие вагинально введенного мизопростала на сердечно-сосудистую систему во II триместре беременности [5] и влияние мизопростала на маточный и плодовой кровоток при индукции родов в связи с перенашиванием беременности [4].

Так, в работе [7] у 40 беременных в сроки 7-15 недель беременности перорально однократно назначался мизопростол в дозе 200 мкг. У этих беременных было изучено соотношение кровотока (A/B) и индекса пульсации (PI) в маточной артерии и ЧСС методом доплерометрии до и через 1 ч после применения мизопростала. По данным доплерометрии, мизопростол

через 1 ч после введения существенно повышал сосудистую резистентность в правой и левой маточных артериях, а также и индекс пульсации (PI). В правой маточной артерии повышение сосудистой резистентности (соотношение А/В) отмечено с $7,16 \pm 1,09$ до $10,26 \pm 0,67$ ($p=0,001$), а в левой маточной артерии соотношение А/В повысилось с $7,40 \pm 0,72$ до $9,21 \pm 0,82$ ($p=0,03$). Не выявлено различия в частоте сердечных сокращений плодов до и через 1 ч после введения мизопростола, а также внутриутробной гибели плодов в этот период наблюдения. Таким образом, по данным доплерометрии, сосудистая резистентность в маточных артериях на 7-15 нед. беременности существенно повышается после применения однократной дозы мизопростола, что приводит к уменьшению маточного кровотока. Однако эти изменения кривых скоростей кровотока (КСК) в маточных артериях не приводили к внутриутробной гибели плода. Скорее всего, эти изменения в кровообращении плода могут объяснить аномалии развития плода, связанные с применением мизопростола в первом триместре и начале второго триместра беременности.

Из работ, посвященных сердечно-сосудистым эффектам у плода при вагинально введенном мизопростоле во II триместре беременности, следует отметить работу Рамзея и соавт. [6]. Авторы задались целью оценить эффекты высоких доз вагинально введенного мизопростола на сердечно-сосудистую систему плода путем мониторинга с использованием методики трансоракального электрического биоимпеданса до и после введения 600 мкг мизопростола в течение 1 ч с наблюдением каждые 15 мин в течение 4 ч у пациенток, находящихся в левом боковом положении во время исследования. Определялись ЧСС, среднее артериальное давление (АД), сердечный и ударный индексы, а также индекс систолической сосудистой резистентности и конечно-диастолический объем крови, которые были зафиксированы в среднем через 30 мин после применения мизопростола у 9 пациенток. В результате проведенных исследований установлено, что нет достоверных изменений в изученных параметрах сердечно-сосудистой системы в течение 4 ч после его введения (т.е. во время пика концентрации мизопростола в крови) [2].

Таким образом, высокие дозы мизопростола, введенного вагинально в середине беременности, не изменяют параметры сердечно-сосудистой системы матери и плода, полученные с помощью трансоракального электрического биоимпеданса.

Большой интерес представляет сравнительная оценка влияния мизопростола и окситоцина на маточно-плацентарное кровообращение во время индукции родов.

В работах Левансвига и др. 91 пациентке было назначено 50 мкг мизопростола вагинально каждые 4 ч или внутривенную инфузию окситоцина [4]. Допплерометрию проводили в пупочной, маточной и аркуатных артериях непосредственно перед введением препарата и через 2-3 ч после назначения мизопростола или окситоцина. При оценке артериального кровотока использовались следующие показатели: максимальная систолическая скорость

(МСС), пульсационный индекс (ПИ - отношение разницы максимальной систолической и минимальной диастолической скоростей кровотока к средней скорости кровотока), индекс резистентности (РИ - отношение разницы максимальной систолической и минимальной диастолической к максимальной систолической скорости кровотока и отношение S/D в маточных артериях. В результате проведенных исследований выявлено, что вагинально введенный мизопростол повышает маточно-плацентарную резистентность, но, возможно, несущественно влияет на плацентарную перфузию. Нами была разработана методика исследования возможных вазоконстрикторных свойств мизопростола.

Материал и методика. На первом этапе наших исследований эксперименты были проведены на изолированных кольцах а. Umbilicalis пуповины плода. Препараты а. Umbilicalis получали из отсеченной после срочных физиологических родов пуповины у 14 пациенток с физиологическим течением беременности. Средний возраст беременных составил 26 ± 3.4 года. Для исследований использовали неповрежденный зажимами участок пуповины длиной 10 см, максимально приближенный к плаценте, которую после отсечения немедленно помещали в охлажденный до $+4^\circ$ раствор Krebsa, содержащий, mM: NaCl - 120; KCl - 4,0; $CaCl_2$ - 1,8; $MgCl_2$ - 1,0; NaH_2PO_4 - 0,4; $NaHCO_3$ - 19; глюкозу - 5,4. Выделение а. Umbilicalis производили в течение первых 2-х ч после родов. После выделения и очистки от соединительной ткани кольца сосудов (3-4 мм в диаметре) были подвешены в 30 мл термостабируемой ванночке, при $+37^\circ$, содержащей физиологический раствор указанного состава, через который пропускали смесь из 95% O_2 и 5% CO_2 , pH 7.4.

В клинике при применении мизопростола непосредственно перед индукцией или индукцией родов проводили комплексное обследование беременных на сроках 38-41 нед. гестации, которая включала:

1. запись в динамике кардиотокографии с одновременной записью возможности определения плодовой активности кардиотокографом 8002 фирмы "Оксфорд";
2. доплерометрию в маточных артериях, пупочной артерии, средней мозговой артерии;
3. амниоскопию;
4. ультразвуковое исследование состояния плода, плаценты;
5. сразу после рождения - изучение гистоморфологических особенностей плаценты в сопоставлении с данными клиники и аппаратных методов исследования.

Результаты и обсуждение. Сокращения сосудов регистрировали в изометрическом режиме после предварительного растяжения сосудов на 3,0, используя тензометрические датчики, изготовленные на основе тензорезисторов КТД-2Б. Запись сокращений регистрировали самописцем КСПд/м-4. Через 180 мин после помещения колец артерий пуповины в ванночку вызывали контрольные сокращения 80мМ раствором хлористого калия. После отмывания дожидались исходного расслабления сосуда, после чего вводили исследуемые препараты. Препараты сосудов использовались в течение первых 24 ч после родов.

Использование данных методов исследования как в эксперименте, так и в клинике показали целесообразность и надежность их при внедрении в акушерскую практику различных схем и дозировок применения простагландинов и, в частности, аналога простагландина E_1 - мизопростола (сайтептака).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамченко В.В.* Современные методы подготовки беременных к родам. Изд-во "Санкт-Петербург", 255 с., 1991.
2. *Сидорова И.С., Свейникова Т.З., Данилова О.С., Фандеева Е.В.* Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2. 14-17, 2005.
3. *Экин М., Кейрс М., Нейлсон Дж., Краутер К. и др.* Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка. Пер. с англ. под ред. А.Б.Михайлова. Санкт-Петербург: Изд-во "Петрополис", 480 с., 2003.
4. *Lemanczewicz A., Urban R., Skotnicki M.Z. et al.* Int. J. Gynaecol. Obstet., 67/3, 139-145, 1999.
5. *Ramsey P.S., Hogg B.B., Savage K.G. et al.* Am. J. Obstet. Gynecol., 183/5, 1100-1102, 2000.
6. *Ramsey P.S., Ogburn P.L., Harris D.I. et al.* Am. J. Obstet. Gynecol., 82/6, 1616-1619, 2000.
7. *Yip S.K., Tse A.O., Haines G.J., Chung T.K.* Obstet. Gynecol., 95/2, 232-235, 2000.

Поступила 02.11.2006