

З.С. Зайдиева, к.м.н., О.И. Михайлова, Е.В. Лукьянова, Перинатальный центр городской клинической больницы № 29, ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», г. Москва

## Факторы риска и основные принципы терапии угрожающих преждевременных родов

**Несмотря на совершенствование знаний о факторах риска и механизмах преждевременных родов и невзирая на современные превентивные меры, частота рождения недоношенных детей неуклонно растет и является ведущей причиной перинатальной заболеваемости и смертности в развитых странах.**

В 65-75% случаев преждевременные роды наступают самопроизвольно — в результате преждевременного излития околоплодных вод (25-30% случаев) или преждевременного начала родовой деятельности при целых плодных оболочках (40-45% случаев). Оставшиеся 25-35% случаев приходится на долю ситуаций, когда медицинские показания со стороны матери или плода диктуют необходимость родовозбуждения или кесарева сечения на сроке беременности менее 37 нед. Преждевременные роды также можно классифицировать в соответствии с гестационным возрастом новорожденных: около 5% недоношенных детей рождается ранее 28 нед беременности (глубокая недоношенность), около 15% — на 28-31-й нед (тяжелая недоношенность), около 20% — на 32-33-й нед (недоношенность средней степени) и 60-70% — на 34-36-й нед (близко к сроку).

Наблюдаемый в последние годы рост частоты преждевременных родов в развитых странах объясняется, во-первых, тем, что акушеры все чаще прибегают к досрочному родоразрешению по медицинским показаниям, а во-вторых — широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, сопряженных с повышенным риском невынашивания беременности, особенно многоплодной.

Патогенез преждевременных родов до конца не изучен, однако известно, что они наступают вследствие патологических процессов либо идиопатической ранней активации родовой деятельности.

Согласно теории падения уровня прогестерона с приближением родов повышается чувствительность надпочечников плода к адренокортикотропному гормону и в результате усиливается секреция кортизола. Кортизол плода повышает активность плацентарной 17 $\alpha$ -гидроксисилазы, что приводит к снижению скорости синтеза прогестерона и усиленной выработке эстрогенов. Изменение соотношения эстрогенов и прогестерона стимулирует синтез простагландинов, запуская каскад событий, приводящих в итоге к началу родов.

В настоящее время преждевременные роды принято рассматривать как синдром, в реализации которого участвуют такие механизмы, как инфекция или воспаление, снижение маточного и плацентарного кровотока или плацентарные кровоизлияния, перерастяжение матки, стресс и различные процессы, опосредованные иммунной системой. В большинстве случаев точно установить механизм не удается. Принято считать, что только взаимодействие множественных факторов риска способно вызвать выход матки из состояния покоя и начало родовой деятельности.

Исследователи выделяют ряд признаков со стороны матери и плода, по которым можно определить вероятность преждевременных родов. К этим признакам относятся возраст, этническая принадлежность и социально-экономическое положение матери, ее психологические особенности, характер ее питания, вредные привычки и опасные формы поведения, акушерский анамнез,

особенности течения данной беременности, инфекционные заболевания.

Многие исследователи отмечают, что у чернокожих женщин недоношенные дети рождаются в среднем в 3-4 раза чаще. В странах Восточной Азии и Латинской Америки преждевременные роды, напротив, регистрируются относительно редко.

Кроме того, предполагается, что на частоту преждевременных родов оказывают влияние такие факторы, как низкий социально-экономический статус и уровень образования, возраст матери моложе 18 и старше 35 лет, наличие мужа или партнера. Каким образом эти демографические характеристики связаны с преждевременным деторождением, остается неясным.

Такие факторы, как продолжительный рабочий день и тяжелый труд беременной в условиях стресса, вероятно, повышают риск преждевременных родов. Вместе с тем считается, что уровень физической активности существенно не влияет на частоту преждевременных родов.

Также повышенный риск преждевременных родов связан с наступлением беременности вскоре после предыдущих родов. По данным этого исследования, в случаях, когда интервал между беременностями составляет менее 6 мес, риск рождения недоношенного ребенка увеличивается более чем вдвое. Причины этой закономерности неясны, ей предлагают два возможных объяснения. Во-первых, есть основания предполагать, что воспалительный процесс, вызванный предшествующими родами, не успевает полностью разрешиться до наступления следующей беременности. Во-вторых, давно известно, что ко времени родов материнский организм испытывает дефицит важнейших витаминов, микроэлементов и аминокислот, запасы которых необходимо восполнить.

Кроме того, спонтанные преждевременные роды у женщин с низкой массой тела могут быть вызваны снижением объема циркулирующей крови, а в результате — нарушением маточно-плацентарного кровотока. Вероятно также, что женщины с низкой массой тела не получают достаточного количества витаминов и микроэлементов, и из-за этого у них снижается иммунитет, что делает их более уязвимыми для воспалительных заболеваний. Данные из разных источников свидетельствуют о том, что риск преждевременных родов особенно высок у женщин с низкими сывороточными концентрациями железа, а также фолиевой кислоты и цинка.

Дети, чьи матери страдают ожирением, чаще имеют врожденные пороки развития, в частности, дефекты нервной трубки, что также повышает риск недоношенности. Кроме того, у беременных с ожирением повышен риск преэклампсии и диабета беременных, из-за которых им может потребоваться досрочное родоразрешение.

Риск повторных преждевременных родов, по данным разных авторов, колеблется в широком диапазоне — от 15 до 50% и выше, в зависимости от количества предшествующих родов и срока, на

который они произошли. По-видимому, во многих случаях повторное наступление самопроизвольных преждевременных родов обусловлено персистирующей внутриматочной инфекцией или ее рецидивом. Ряд заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия или ожирение, могут служить показаниями к досрочному родоразрешению как во время предыдущих, так и при данной беременности.

Давно известно, что многоплодные беременности сопряжены с повышенным риском преждевременных родов. При наличии двух плодов преждевременными родами заканчиваются 60% беременностей, а при большем количестве плодов — почти все беременности. Предполагается, что к спонтанным преждевременным родам при многоплодных беременностях приводит перерастяжение матки, обуславливающее повышение ее сократительной способности, или преждевременный разрыв плодных оболочек.

Вероятно, многоводие или маловодие также может послужить причиной преждевременного начала родовой деятельности или излития околоплодных вод. Операции на органах брюшной полости у матери во II и III триместрах беременности могут спровоцировать спонтанные преждевременные роды, а такие соматические заболевания матери, как болезнь щитовидной железы, бронхиальная астма, сахарный диабет и артериальная гипертензия, часто служат показаниями к досрочному родоразрешению.

Согласно данным микробиологических исследований 25-40% преждевременных родов обусловлены внутриматочной инфекцией. Ряд авторов считают, что инфекция запускает преждевременные роды путем активации неспецифического иммунитета. Распознавание микроорганизмов может происходить при участии toll-подобных рецепторов, которые, в свою очередь, способствуют высвобождению провоспалительных хемокинов и цитокинов, таких как ИЛ-8, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО. Эндотоксины микроорганизмов и провоспалительные цитокины стимулируют выработку простагландинов и прочих медиаторов воспаления, а также ферментов, разрушающих межклеточное вещество. Простагландины, в свою очередь, повышают сократительную способность матки, а разрушение межклеточного вещества плодных оболочек приводит к преждевременному излитию околоплодных вод.

Фармакологическая регуляция сократительной функции матки и поиск новых путей ее коррекции — одна из актуальнейших проблем в современном акушерстве.

В настоящее время широкое распространение и успешное использование во всем мире  $\beta_2$ -миметиков свидетельствует о ведущей их роли в профилактике и терапии угрозы преждевременных родов. В фармакологическом отношении они представляют собой симпатомиметические амины, начальным соединением для которых является фенилэтиламин с длинной углеродной цепью возле атома азота. В плазматической мембране гладкомышечных клеток миометрия имеется несколько типов  $\beta$ -адренорецепторов, избирательная активация (или угнетение) которых сопровождается расслаблением или сокращением миометрия. При угрозе преждевременных родов уровень

ТФР- $\beta$ -адренорецепторов I типа не изменяется, в то время как уровень ТФР- $\beta$ -адренорецепторов II типа резко уменьшается. Увеличение плотности и активности  $\beta$ -адренорецепторов, особенно II типа, обеспечивает естественное состояние тонуса матки при физиологическом течении беременности. Снижение активности или экспрессии наблюдается при преждевременных родах, а их стимуляция  $\beta$ -адреномиметиками угнетает несвоевременные сокращения матки. Согласно современным представлениям механизм утерорелаксирующего действия  $\beta_2$ -адреномиметиков заключается в вызываемой ими активации фермента клеточной мембраны аденилатциклазы с последующим образованием циклического аденозин-3,5-монофосфата из его предшественника — аденозинтрифосфата. Дальнейшая активация белковой киназы и других ферментов вызывает снижение концентрации свободно циркулирующих ионов кальция в цитозоле, что сопровождается расслаблением мышечной клетки и в целом миометрия.  $\beta$ -Миметики вызывают увеличение потока крови через ткани и органы, повышение перфузионного давления и снижение сопротивления сосудов. Действие на сердечно-сосудистую систему проявляется возрастанием частоты сердечных сокращений, уменьшением систолического и диастолического давления. Такой кардиотропный эффект необходимо учитывать при проведении терапии этими препаратами, особенно при их взаимодействии с другими лекарственными средствами. Для снижения побочных сердечно-сосудистых действий обязательно назначают блокаторы кальциевых каналов. Как правило, соблюдение правил использования  $\beta$ -миметиков, режима дозирования, четкий контроль за состоянием сердечно-сосудистой системы позволяют избежать серьезных побочных эффектов.

Несмотря на общность механизма действия  $\beta_2$ -миметиков на матку, все они различаются по степени токолитической активности, что зависит от дозы, методов введения препаратов, эндокринных и физиологических изменений, вызванных беременностью.

В последние годы наиболее распространенным и часто используемым препаратом из группы ( $\beta_2$ -миметиков является Гинипрал — гексопреналин, селективный  $\beta_2$ -симпатомиметик, расслабляющий мускулатуру матки. Под его воздействием уменьшается частота и интенсивность сокращений матки. Препарат угнетает самопроизвольные, а также вызванные окситоцином родовые схватки; во время родов нормализует чрезмерно сильные или нерегулярные схватки. Под действием Гинипрала в большинстве случаев преждевременные схватки прекращаются, что, как правило, позволяет пролонгировать беременность до доношенного срока. Вследствие своей селективности Гинипрал оказывает незначительное действие на сердечную деятельность и кровоток беременной и плода.

Гексопреналин состоит из двух катехоламиновых групп, которые в организме человека подвергаются метилированию посредством катехоламин-О-метилтрансферазы. В то время как действие изопrenalина почти полностью прекращается при введении одной метиловой группы, гексопреналин становится биологически неактивным только в случае



метилірованія обоєх своїх катехоламінових груп. Это свойство, а также высокая способность препарата к адгезии на поверхности считаются причинами его продолжительного действия.

**Показания к применению гексопреналина (Гинипрала) следующие:**

- Острый токолиз – торможение родовых схваток во время родов при острой внутриматочной асфиксии, остановка мышечных сокращений матки перед кесаревым сечением, перед поворотом плода из поперечного положения, при пролапсе пуповины, при осложненной родовой деятельности. Как экстренная мера при преждевременных родах перед доставкой беременной в больницу.

- Массивный токолиз – торможение преждевременных родовых схваток при наличии сглаженной шейки матки и/или раскрытия зева матки.

- Длительный токолиз – профилактика преждевременных родов при усиленных или учащенных схватках без сглаживания шейки или раскрытия зева матки. Имобилизация матки до, во время и после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности.

**Противопоказания к назначению Гинипрала:** гиперчувствительность к одному из компонентов, входящих в состав (в особенности больным, страдающим бронхиальной астмой и гиперчувствительностью к сульфитам); тиреотоксикоз; сердечно-сосудистые заболевания, особенно нарушения ритма сердца, протекающие с тахикардией, миокардит, порок митрального клапана и аортальный стеноз; ишемическая болезнь сердца; тяжелые заболевания печени и почек; артериальная гипертензия; внутриматочные инфекции; лактация.

**Дозировка.** При остром токолизе применяют 10 мкг Гинипрала, разведенных в 10 мл раствора натрия хлорида или глюкозы, вводят в течение 5-10 мин медленно внутривенно. При необходимости продолжить введение путем в/в инфузий со скоростью 0,3 мкг/мин (как при массивном токолизе).

При массивном токолизе – в начале 10 мкг Гинипрала медленно внутривенно, затем – внутривенная инфузия препарата со скоростью 0,3 мкг/мин. Можно вводить препарат со скоростью 0,3 мкг/мин и без предварительной в/в инъекции. Вводить в/в капельно (20 капель = 1 мл).

Как первую линию помощи при угрозе прерывания после 24-25 нед беременности или угрозе преждевременных родов Гинипрал назначают из расчета 0,5 мг (50 мкг) в 250-400 мл физиологического раствора внутривенно капельно, постепенно увеличивая дозу и скорость введения (максимально 40 капель/мин), совмещая инфузию с приемом блокаторов кальциевых каналов под контролем частоты пульса и параметров артериального давления. За 20 мин до конца капельницы 1 таблетка Гинипрала (5 мг) рет ос через каждые 4 ч.

Снижение дозы Гинипрала необходимо проводить после полной ликвидации угрозы прерывания, но не менее чем через 5-7 дней (уменьшить дозу, а не удлинить промежутки времени между приемом дозы препарата). На основании многолетнего использования Гинипрала установлено, что эффективность его применения составляет около 90%.

Таким образом, накопленный отечественный и зарубежный опыт свидетельствуют о том, что несмотря на всевозрастающий арсенал токолитических средств, на сегодняшний день более эффективных средств для подавления сократительной деятельности матки, т.е. угрозы преждевременных родов, чем β-миметики (в частности, Гинипрал), нет.

РМЖ, т. 17, № 16, 2009 г.



І.А. Жабченко, д.м.н., Л.В. Діденко, О.І. Буткова, Т.М. Коваленко, Г.Є. Яремко, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

## Пролонгована післяпологова лактація як метод лікування та профілактики прогресування фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз

**Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз (ФКХМЗ), або фіброзно-кістозна мастопатія, є одним із найпоширеніших захворювань жінок репродуктивного віку: в популяції захворюваність становить 30-40%, а серед жінок з гінекологічною патологією – 58-80% [1, 2].**

**Залежно від расової приналежності, професійної діяльності та місця проживання частота ФКХМЗ у вагітних коливається від 3,7 до 8,7% [3].**

**За даними досліджень, проведених в Інституті педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України у 2001-2006 рр., частота ФКХМЗ серед вагітних становить 12-18%.**

До факторів ризику розвитку патології молочних залоз належать несприятливі екологічні умови, нераціональне харчування, гіподинамія, поширення шкідливих звичок, відкладання народження першої дитини до 30 років і довше, зменшення кількості дітей у родині, відмова або короткий термін грудного вигодовування, екстрагенітальні хвороби тощо [4, 5]. Проте основним етіологічним чинником є порушення гормонального гомеостазу жінок при цьому захворюванні. Водночас лактація – це регульований нейрогормональний процес, у якому також простежується тісний зв'язок нейроендокринних і поведінкових механізмів.

Основну роль у підготовці і початку лактації відіграє пролактин – у комплексі з естрогенами, кортикостероїдами, інсуліном, соматотропіном та тиреоїдними гормонами він забезпечує нормальний розвиток молочних залоз [6]. Секреторна функція молочних залоз пов'язана з активністю плацентарної системи під час вагітності. Вагітні зі зниженою функцією плацентарного комплексу становлять групу високого ризику з розвитку гіпогалактії.

У жінок із ФКХМЗ гіпогалактія може бути пов'язана як з дисфункцією плаценти, так і зі змінами в молочних залозах, а також з гормональними порушеннями в період лактації [7].

Під час вагітності проліферативні процеси та мітотична активність клітин епітелію виражені особливо різко. У жінок, які годували немовлят груддю, епітеліальні клітини молочних залоз проходять стадію зворотного розвитку до часткового руйнування альвеол наприкінці лактації. У жінок, діти яких перебували на штучному вигодовуванні, або які годували груддю впродовж досить короткого терміну, часточки клітин альвеол зберігаються, і у них збільшується ризик подальшого розвитку проліферативних процесів у молочних залозах, що може призводити до появи злоякісних пухлин. Тому для пацієнток із ФКХМЗ грудне вигодовування протягом 9 міс і довше може бути одним із методів лікування патології молочних залоз та профілактики її прогресування.

Водночас жінки з ФКХМЗ у зв'язку зі значним нагубанням молочних залоз, боєм та частим розвитком інфільтративних маститів відмовляються від грудного вигодовування або годують груддю впродовж дуже короткого терміну. Як свідчать наші дослідження лактогенезу та лактопоезу у пацієнток із ФКХМЗ

протягом 2010-2011 рр., незважаючи на проведення з такими породіллями санітарно-просвітницької роботи та надання рекомендацій щодо раціонального харчування, продовжували годувати груддю до 6 міс тільки 58,3% жінок із ФКХМЗ, при цьому у 16,6% випадків після 4-5 міс немовлята вже перебували на змішаному вигодовуванні.

До 2 міс на грудному вигодовуванні перебували 16,6% дітей. У 30% жінок із ФКХМЗ спостерігалися ускладнення внаслідок патологічного нагубання грудних залоз та розвитку інфільтративного маститу, що в подальшому призвело до припинення лактації.

У зв'язку з цим було розроблено комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на пролонгування лактації до 9 міс і довше, який включає:

- раннє прикладання новонароджених до грудей (через 5-20 хв після народження);
- спільне перебування у стаціонарі матері і дитини та годування за вимогою;
- ранню виписку зі стаціонару (на 3-тій добу);
- раціональний режим харчування;
- призначення пробіотика (склад: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium lactis*, *Lactococcus lactis*) починаючи з 38-го тижня вагітності і впродовж лактації до 1 року (по 1 шаше, розчиненому у воді 1 раз на добу), для нормалізації мікрофлори кишечника матері та заселення організму новонародженого адекватною мікрофлорою;
- рослинний препарат (склад: плоди фенхелю звичайного; кмін; пажитник кольоровий; кріп духмяний) з 3-4 доби після пологів тричі на добу для своєчасного становлення нормальної лактації;
- призначення з метою контрацепції через 2 міс після пологів дезогестрелвмісного препарату, який забезпечує свій контрацептивний ефект, пригнічуючи активність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи і тим самим знижуючи концентрацію естрадіолу та рівень проліферативних процесів у молочній залозі;

- двоетапну санацію статевих шляхів залежно від чутливості виявлених збудників: на першому етапі – елімінацію збудників (хлоргексидину біглюконат, орнідазол), на другому – відновлення нормальної мікроекології піхви за допомогою селективних пробіотиків, які містять лактобактерії (*Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*) з наступним обов'язковим лабораторним контролем ефективності.



І.А. Жабченко

Призначення розробленого комплексу лікувально-профілактичних заходів сприяло пролонгуванню лактації до 9 міс і довше, нормалізації гормонального гомеостазу породіль та мікроекології організму жінок і немовлят.

Тривале грудне вигодовування забезпечило регрес захворювання молочних залоз у 85,7% пацієнток. У 42,8% жінок ознак ФКХМЗ на УЗД не виявлено, у 42,9% реєстрували поодинокі кістозні утворення, тоді як до вагітності у них спостерігалися множинні кістозні утворення.

Серед жінок, які пролонгували лактацію без застосування розробленого комплексу, ознак ФКХМЗ не виявили лише у 16,7%, а зменшення кількості кістозних утворень у молочній залозі зафіксовано у 25% пацієнток. У 50% жінок із ФКХМЗ, які не отримували рекомендований комплекс лікувально-профілактичних заходів, спостерігалася гіпогалактія, а лактація у них тривала до 2-3 міс із збереженням усіх ознак ФКХМЗ.

Таким чином, розроблений комплекс організаційних та лікувально-профілактичних заходів слід рекомендувати для широкого впровадження, особливо жінкам із ФКХМЗ, що сприятиме як пролонгуванню самої лактації, так і профілактиці прогресування патологічних проліферативних процесів у молочних залозах.

### Література

1. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни. – М.: «МедиаБюро Статус пресенс», 2010. – 304 с.
2. Жук С.И., Косьянко С.Н., Кулик В.А. Состояние молочных желез и репродуктивная функция // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 6-7. – С. 20-23.
3. Коган И.Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 35-40.
4. Татарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и репродуктивное здоровье женщины / Т.Ф. Татарчук, Ю.В. Давыдова, Н.Ю. Косьянчук // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2007. – № 3(9). – С. 66-70.
5. Квашенко В.П., Шаталова М.В. К вопросу о факторах риска развития гипогалактии у женщин с ФПН и привычным невынашиванием // Медико-социальные проблемы семьи. – 2004. – № 6. – С. 84-87.
6. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброзно-кистозной болезни // Опухоли. жен. репр. системы. – 2009. – № 7. – С. 44-46.
7. Жабченко І.А., Хомінська З.Б., Шекера І.О., Діденко Л.В., Буткова О.І. Стан лактогенезу та лактопоезу у жінок з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз // Матеріали XIV Конгресу СФУЛТ, 4-6 жовтня 2012 р. – С. 84-85.

