

7. Федорова М.В., Серов В.Н., Стрижаков А.Н. «Внутриутробные инфекции» // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — 1997, № 2. — С. 88-89.
8. Carrol S., Philpott-Hovard J., Nicolaides K.H. Amniotic fluid gram stain and leucocyte count in the prediction of ultrauterine infection in Preterm prelabour amniorrhexis // Fetal. Diagn. Ther. — 1996. — Vol. 11, № 1. — P. 1-5.
9. Пустотина О.А. Клинические, морфологические и цитологические критерии диагностики внутриутробной инфекции и прогнозирования инфекционных осложнений у матери и новорожденного: Дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1999. — 236 с.
10. Гусак Ю.К., Морозов В.Н., Рачков А.К., Чикин В.Г. Эндокринная функция плаценты — основа адаптивных перестроек при беременности // «Проблемы эндокринологии в акушерстве и гинекологии» (Материалы II Съезда рос. ассоциации врачей акушеров-гинекологов). Под ред. член-корр. РАМН В.Н. Серова. — М., Akademia. — 1997. — С. 144-146.
11. Тетрашвили Н.К. Диагностическая и прогностическая значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. — М., 2000. — 22 с.
12. Шичкин В.П. Патогенетическое значение цитокинов и перспективы цитокиновой/антицитокиновой терапии // Иммунология. — 1998, № 2. — С. 9-13.
13. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии // Иммунология. — 1997, № 5. — С. 7-14.
14. Andrews W.W., Hauth J.C., Goldenberg R.L., Gomez R., Romero R., Cassel G.H. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with

upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery // Am. G. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 173. — № 2. — P. 606-612.

15. Макаров А.И., Порядин Г.В., Салмаси Ж.М. Механизмы регуляции экспрессии поверхностных структур дифференцированного лимфоцита // Иммунология. — 1997. - № 3. — С. 4-8.

16. Чернуха Г.Е., Сметник В.П. Роль факторов роста в функции репродуктивной системы // Проблемы репродуктологии. — 1996, № 2. — С. 8-12.

17. Shore V.H., Wong T.H., Wong C.L. et al. Vascular endothelial growth factor, placenta growth and their receptors in isolated human trofoblast. Placenta. 1997. 18: 657-665.

18. Athanassiades A., Lala P.K. Role of placenta growth factor in human extravillous trofoblast proliferation, migration and invasiveness. Placenta. 1998. 19:7: 465-473.

19. Меликян А.Г. Клиническое значение продуктов деструкции тканей в оценке травматического воздействия различных видов оперативного лечения. М., 2002. — 138 с.

20. Коноводова Е.Н. Продукты деструкции тканей при послеродовом эндометрите: Дисс. ...канд. мед. наук. - М., 1996. — С. 32-36.

КРИВЧИК Галина Владимировна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Центра повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов.

Дата поступления статьи в редакцию: 21.05.06 г.
© Кривчик Г.В.

УДК 616 — 099 — 08

**А. В. ПРОНОЗА
В. Т. ДОЛГИХ
С. С. СТЕПАНОВ
Г. В. СТЕПАНОВА
О. В. КОРЖУК
Т. Ю. САДОВНИКОВА
Н. Н. МИНАЕВА
О. П. МАРТЫНЕНКО**

Омская государственная
медицинская академия
МУЗ «Городская больница № 8»

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ТОКСИКОЗА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ

Применение неспецифической магниезиальной терапии при лечении токсикоза первого триместра беременности у 97 пациенток отделения реанимации и интенсивной терапии МУЗ «Городская больница № 8» г. Омска оказалось достаточно эффективным средством.

Международный классификатор болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, ВОЗ, Женева, 1995), к сожалению, не учитывает токсикоз первого триместра беременности как самостоятельную нозологическую форму. В рубрике 021.1 указана «чрезмерная или тяжелая рвота беременных с нарушением обмена веществ», включающая истощение запаса углеводов,

дегидратацию, нарушение водно-солевого равновесия [1]. Рубрика 021.8 включает «другие формы рвоты, осложняющие беременность, обусловленные заболеваниями, классифицированными в других рубриках». Тем самым классификация игнорирует системные изменения в организме матери, связанные с беременностью, и их причинные факторы.

В научных кругах укоренилось понятие о гестозе, как о синдроме полиорганной функциональной недостаточности, возникающем или обостряющемся в связи с беременностью. В основе гестоза лежит нарушение механизмов адаптации организма женщины к беременности [2].

Гестоз первого триместра возникает с началом формирования аномальной инвазии трофобласта на 3-4-й неделе беременности, проявляется преимущественно рвотой беременных, дисфагией, вегетососудистой дистонией с преобладанием ваготонических симптомов, психоэмоциональными расстройствами и благополучно исчезает после окончательной имплантации трофобласта к 12-13 неделям беременности. В этот период очень важно удерживать женщину от искусственного прерывания беременности.

Гестоз первого триместра крайне редко сочетается с синдромом привычного невынашивания беременности [3]. Причины нарушения процесса имплантации до сих пор окончательно не определены. Однако установлено, что они приводят к аномалии кровоснабжения и гипоксии плаценты. Это, в свою очередь, провоцирует выброс особых (пока неизученных) биологически активных веществ в кровоток матери, генерализованное повреждение, дисфункцию эндотелия и нарушение баланса системы регуляции свертывания крови.

В настоящее время особое внимание уделяется изучению роли факторов роста (сосудистый эндотелиальный фактор роста), протеаз, интерлейкинов, фактора некроза опухоли, дисбаланса вазоконстрикторных (эндотелины, тромбоспан) и вазодилаторных (простациклин, оксид азота) медиаторов, а также нарушению процессов окисления липопротеинов и жирных кислот [4].

Несмотря на теоретические разработки и гипотезы, токсикоз первого триместра беременности остается актуальной проблемой практической медицины. Это связано с тем, что избирательное воздействие на изученные специфические патогенетические факторы токсикоза не всегда возможно и часто не приводит к желаемому результату. Поэтому разработка тактики лечения токсикоза первого триместра беременности вынуждает использовать в основном клинический эмпирический подход и неспецифические методы воздействия, а теоретической базой такого подхода являются следующие основные гипотетические положения.

1. Гестоз возникает из-за ослабленного распознавания идентичных аллоантигенов плода при HLA-несовместимости матери и плода. Вследствие недостаточности иммунного ответа не образуются блокирующие антитела к плоду, а трофобласт подвергается воздействию цитотоксических лимфоцитов и антител. В результате повышается проницаемость маточно-плацентарного барьера, и в организм матери поступают клеточные и субклеточные субстраты плода. Одновременно повышается транспорт материнских лимфоцитов к плоду. Из-за антигенного сходства базальной мембраны плаценты и органов матери антитела к плаценте действуют на органы матери перекрестно (как аутоантитела к антигенам базальных мембран почек и печени). В крови циркулируют иммунные комплексы, оседают на различных органах, нарушая микроциркуляцию и повреждая эндотелий [5,6].

В клинических условиях подтвердить эту гипотезу и эффективно целенаправленно воздействовать на подобные иммунологические механизмы пробле-

матично. Это связано с ограничением диагностических возможностей и токсическим действием препаратов на плод.

2. В первом триместре беременности происходит существенная активация всех видов обмена, в том числе ионного (кальциевого, фосфорного) и витаминного (витамин D). Эти изменения связаны с функциональной перестройкой эндокринной системы и нарастают по мере приближения родов. Существует прямая зависимость между содержанием витамина D в плаценте и показателями кальций-фосфорного обмена у беременных женщин. При беременности в большинстве случаев снижена продукция паратиреоидного гормона. Причиной депрессии паращитовидных желез может быть избыточное поступление кальция в организм беременной женщины и его ускоренное усвоение клеткой. Угнетение функции паращитовидных желез может быть связано с выходом кальция в кровеносное русло и временным повышением его уровня в крови, несмотря на то, что организм беременной женщины испытывает недостаток солей кальция [7,8].

Вполне вероятно, что в условиях нарушения ионного гомеостаза персистирующий выброс кальция в кровь будет сопровождаться гиперкальциемией так называемого «мозаичного типа», которую достаточно сложно подтвердить клиническими методами. Тем более известно, что при критических ситуациях кальций в системный кровоток поступает из костного депо, величину которого в естественных условиях измерить практически невозможно.

3. При ранних токсикозах беременности имеет место недостаточность функции печени, в результате чего снижается инактивация эстрогена и прогестерона, вырабатываемых плацентой. Длительное повышение уровня этих гормонов приводит к чрезмерной активации гормонзависимых нейронных стволовых образований мозга (рвотный и слюноотделительный центры), появлению рвоты, дисфагии, проявлениям вегетососудистой дистонии (ваготонический синдром) на фоне дисфории и угнетения психического состояния. Выше перечисленное характерно для дерматозов беременных, хореи беременных, HELLP-синдрома, ОРН-гестоза. Патогенез этих состояний остается малоизученным.

4. Наличие дисфагии и рвоты сопряжено с голоданием. В первые 24 часа голодания резервом образования глюкозы служит гликоген печени, затем глюконеогенез осуществляется уже за счет активации протеолиза в скелетных мышцах. При длительном голодании организмом утилизируются жиры и кетоны. Следовательно, уровень креатининемии, кетонемии, креатининурии и кетонурии может свидетельствовать о несоответствии поступающей в организм энергии его метаболическим потребностям и об уровне компенсаторного протеолиза и липолиза [9].

5. Имеются данные о целесообразности и высокой эффективности применения препаратов магния при первичном невынашивании беременности [3,10]. Это обусловлено тем, что во время беременности потребность в нем возрастает в 2-3 раза. Катионы магния находятся преимущественно внутри клеток, уменьшают возбудимость нейронов и нейромышечную передачу, а также участвуют во многих энзиматических реакциях. Содержание магния в плазме крови в пределах 12-17 мг/л трактуется, как умеренный дефицит, а ниже 12 мг/л — выраженный дефицит (содержание магния в плазме крови в концент-

рации 0,8-1,0 ммоль/л является физиологической нормой). Магний и кальций являются в организме функциональными антагонистами, поэтому соединения магния препятствуют проникновению в клетки кальция и, таким образом, предотвращают развитие мышечного спазма. Коррекция дефицита магния позволяет снизить частоту и степень тяжести осложнений беременности, родов и послеродового периода. При их применении стабилизируется психоэмоциональное состояние — нормализуется сон, повышаются эмоциональная устойчивость и работоспособность.

Магний ослабляет выработку ацетилхолина нервными окончаниями и снижает чувствительность моторных концевых пластинок. Необходимо учитывать, что высокие дозы магния могут вызвать нарушение сердечной проводимости и брадикардию. Побочным эффектом магния является также подавление дыхания вследствие нейромышечного блока и нарушение диуреза. Однако терапевтический уровень магния намного ниже токсического, при котором развивается нейромышечная блокада. Передозировка магния купируется введением глюконата кальция. Антисудорожный, противорвотный и антиспазмолитический эффекты магния имеют центральный характер, а магний является непрямым вспомогательным антигипертензивным средством [10].

Для обоснования использования сульфата магния при терапии токсикоза первого триместра беременности нами использовались данные исследований M.J. Lucas, K.J. Leveno (1995), J.M. Roberts (1995), E. Bosh (1996), C. Donald, B. Jorge (2002), а также результаты мета-анализа по применению сульфата магния при преэклампсии и эклампсии. В этих работах показано, что сульфат магния обладает мощным сосудорасширяющим действием, а его введение женщинам с преэклампсией усиливает мозговой и маточный кровоток [9,10]. Учитывались официальные рекомендации Минздрава России от 11.04.2003 № 2510, использовались разработки кафедры акушерства и гинекологии ФПДО МГМСУ (Москва) по терапии привычного невынашивания беременности [11].

Материалы и методы. В настоящей работе рассматриваются 97 случаев успешного лечения токсикоза первого триместра беременности в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Были использованы стандартные для отделения реанимации и интенсивной терапии лабораторные и инструментальные методы мониторинга при стандартной кратности проведения с унифицированными для Российской Федерации лабораторными методами и показателями для каждого лабораторного и инструментального метода.

В исследуемую группу вошли женщины возраста 17-36 лет, социально адаптированные, без признаков клинически значимой соматической патологии. Во всех случаях беременность была желанной. В 61 случае беременность была первой, в 36 случаях — повторной, при этом первая беременность не сопровождалась тяжелым токсикозом. У 11 женщин (из них 3 первобеременные и 8 повторно беременных) отмечалось повышение уровня амилазы крови и мочи в 1,2-1,5 раза без наличия клинических и инструментальных признаков панкреатита. Все женщины были госпитализированы в гинекологическое отделение с диагнозом «Беременность 4-5 недель, тяжелая рвота беременных». В условиях гинекологического отделения проводилась инфузионная терапия полиионными растворами (Рингера-Локка, Ацесоль, Дисоль) объемом 1200-1600 мл/сут. Парен-

терально вводились противорвотные препараты (церукал, реглан), токоферол, тиамин, пиридоксальфосфат, осуществлялась седатация феназепамом и сибазоном. Показаниями для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии являлись неэффективность проводимой терапии — сохранение рвоты (более 5-6 раз в сутки), наличие стойкой дисфагии, появление либо сохранение выраженной кетонурии, угнетенное психическое состояние с высокой степенью лабильности психики и появлением неадекватного поведения.

В отделении устанавливался доверительный контакт с пациенткой, проводилось разъяснение причин заболевания, исходов и тактики лечения.

1. Инфузионно-трансфузионная терапия включала инфузию 30-35 мл/кг/сут полиионных растворов и глюкозо-инсулино-калиевой смеси в соотношении 1:1. Количество глюкозы было не менее 100 г сухого вещества в сутки, а калия — не менее 1-1,5 ммоль/кг/сут. Инфузия сульфата магния в дозе 0,25 г/кг/сут проводилась в применяемых инфузионных средах.

2. Нейро-вегетативная защита осуществлялась дроперидолом в дозе 2,5 мг и сибазоном в дозе 10 мг при четырехкратном введении.

3. Противорвотные препараты центрального действия (церукал, реглан) вводились парентерально по показаниям.

4. Продолжалась витаминотерапия (тиамин, α -токоферол, пиридоксальфосфат).

5. По достижении клинического эффекта (прекращение рвоты) дозы всех вводимых препаратов, за исключением витаминов, уменьшались вдвое.

6. По прекращении рвоты приступали к кормлению пациенток препаратами для зондового энтерального питания (калимин, изокал, нутризон и др.) из расчета 1800-2000 ккал/сут с последующим расширением диеты.

Результаты исследования. Только у 16 пациенток исходные клинико-лабораторные показатели могли быть объяснены наличием рвоты: гипохлоремия менее 90 ммоль/л, гипокалиемия менее 3,0 ммоль/л, гемоконцентрация — показатель гематокрита более 0,4 л/л, тахикардия более 100 мин⁻¹. В то же время концентрация магния в сыворотке крови у них не превышала 0,6 ммоль/л, а все прочие мониторируемые показатели находились в пределах физиологической нормы.

У остальных пациенток мониторируемые показатели находились в пределах физиологической нормы за исключением концентрации магния в сыворотке крови, которая не превышала 0,77 ммоль/л.

Прекращению дисфагии и рвоты у всех пациенток соответствовала концентрация магния в сыворотке крови не менее 0,73 ммоль/л. При этом элиминация магния с мочой не превышала 0,4 ммоль/л в суточном количестве мочи, несмотря на проведение программной магниевой терапии.

Рвота и дисфагия в исследуемой группе прекращалась полностью на вторые сутки проведения программной магниевой терапии. К третьим суткам восстанавливался электролитный состав сыворотки крови до уровня среднефизиологических показателей, и исчезала кетонурия.

Последующая поддерживающая терапия с применением препаратов магния для перорального применения эффективно предотвращала рецидивы токсикоза в течение всей беременности. Все пациентки исследуемой группы благополучно родоразрешились.

У 16 пациенток в течение 7 суток после перевода из отделения реанимации возникали рецидивы дисфагии и рвоты, сопровождаемые незначительной кетонурией. Этому предшествовало нарушение предписанной диеты и режима поддерживающей магнезиальной терапии со снижением уровня магния в венозной крови ниже 0,65 ммоль/л. Повторная неспецифическая магнезиальная терапия с повышением уровня магния в крови до уровня 0,85 ммоль/л и последующее строгое соблюдение рекомендаций надежно купировало последующие рецидивы и способствовало неосложненному течению беременности.

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. В условиях неустановленного причинного фактора посиндромная терапия токсикоза первого триместра беременности, проводимая анестезиолого-реанимационной службой, дает положительный эффект.

2. Уровень магния в плазме крови является маркером риска возникновения токсикоза первого триместра беременности, а его стабильная концентрация свидетельствует об эффективности проводимой терапии.

3. Целесообразно использовать отделения реанимации и интенсивной терапии, имеющие стандартную базу для лабораторного и инструментального мониторинга, для лечения этого контингента больных.

Библиографический список

1. МКБ-10. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем // ВОЗ, Женева, 1995. - Том 1-2.
2. Казаков Д.П. Анестезиология и интенсивная терапия в акушерстве и неонатологии / Н.Н. Кузнецов, А.В. Куликов. - Новгород, 2001. - 275 с.
3. Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы терапии / Д.М. Лубнин, А.Л. Тихомиров // Фарматека. - 2004. - № 1. - С. 80.
4. Donald C.W. Преэклампсия — эклампсия / C.W. Donald, J. Blanco // Med. Web. - 2002. - N. 6. - P. 20-25.
5. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. An edited summary of a Clinical Staff Conference held on 13

March 1996 at the National Institutes of Health, Bethesda, MD // Ann. Intern. Med. - 1998. - Vol. 128. - P. 127-137.

6. Cauci M.N. Predictive factors in recurrent spontaneous abortions — a multicenter study / M.N. Cauci // Am. J. Reprod. Immunol. - 1995. - Vol. 33. - P. 165-170.

7. Макаров И.О. Функциональное состояние системы мать — плацента при гестозе: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук / И.О. Макаров. - М., 1998. - 27 с.

8. Макарова Е.И. Третий Российский симпозиум по остеопорозу: Тезисы лекций и докладов / Е.И. Макарова. - СПб: Бостон — Санкт-Петербург, 2000. - 56 с.

9. Lucas M.J. Comparison of Magnesium Sulfate with Phenytoin for Prevention of Eclampsia // N. Eng. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 201-205.

10. Roberts J.M. Magnesium for Preeclampsia and Eclampsia // N. Eng. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 250-251.

11. Wallace D.H., Levene K.L.Y., Cunningham F.G. et al. Randomised comparison of general and regional anaesthesia for caesarean delivery in pregnancies complicated by severe pre-eclampsia // Obstetrics and Gynaecology. - 1995. - Vol. 86. - P. 193-199.

ПРОНОЗА Александр Валентинович, врач анестезиолог-реаниматолог МУЗ ГБ № 8 г. Омска, заочный аспирант кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

ДОЛГИХ Владимир Терентьевич, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой патофизиологии с курсом клинической патофизиологии.

СТЕПАНОВ Сергей Степанович, доктор медицинских наук, сотрудник каф. гистологии и эмбриологии.

СТЕПАНОВА Галина Васильевна, главный врач МУЗ ГБ № 8 г. Омска.

САДОВНИКОВА Татьяна Юрьевна, зав. гинекологическим отделением МУЗ ГБ № 8 г. Омска.

МАРТЫНЕНКО Ольга Павловна, врач акушер-гинеколог МУЗ ГБ № 8 г. Омска.

МИНАЕВА Наталья Никитична, зав. гинекологическим отделением МУЗ ГБ № 8 г. Омска.

КОРЖУК Ольга Васильевна, зам. главного врача по лечебной работе МУЗ ГБ № 8 г. Омска.

Дата поступления статьи в редакцию: 01.03.06 г.

© Проноза А.В., Долгих В.Т., Степанов С.С., Степанова Г.В., Садовникова Т.Ю., Мартыненко О.П., Минаева Н.Н., Коржук О.В.

Новые научно-технические разработки

Физиологические границы функциональной активности иммуноэндокринной регуляции

В Институте физиологии природных адаптаций УрО РАН (г. Архангельск) установлены физиологические границы содержания метаболитов, гормонов и иммунологических параметров у человека в конкретных климато-географических условиях (население районов Севера); показано сезонное их изменение. Полученные данные позволяют повысить эффективность диагностики риска развития патологии регуляторных функций у здорового организма проводить более точную оценку результатов обследования человека в климатических условиях, устранять ошибки диагностики, повысить эффективность лечебных мероприятий.

Область применения: научные исследования и разработки в области естественных и технических наук, здравоохранение.

Институт физиологии природных адаптаций УрО РАН (г. Архангельск), (8182) 65 29 92