

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ БССР  
МИНСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

МИСКЕВИЧ Нина Иосифовна

УДК 615.218.2-577.17-08:618.396

ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ  
АНТИСЕРОТОНИНОВЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ИНГИБИТОРАМИ ПРОСТАГЛАНДИНОВ

I4.00.01 - Акушерство и гинекология

А в т о р е ф е р а т  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Минск - 1984

Работа выполнена в Гродненском государственном медицинском институте

Научный руководитель — доктор медицинских наук  
профессор Ракуть В.С.

Научный консультант — кандидат биологических наук  
доцент Балаклеевский А.И.

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук  
профессор Венцкаускас А.В.  
кандидат медицинских наук  
доцент Дуда И.В.

Ведущее научно-исследовательское учреждение Киевский научно-исследовательский институт педиатрии, акушерства и гинекологии Министерства здравоохранения Украинской ССР им. Героя Советского Союза П.М.Буйко

Защита диссертации состоится "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 198\_\_ г.  
в 14.30 на заседании специализированного совета Д.077.01.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора наук при Минском ордена Трудового Красного Знамени государственном медицинском институте (220798, Минск, проспект газеты "Правда", 13).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Минского медицинского института.

Автореферат разослан "\_\_\_" \_\_\_\_\_ 198\_\_ г.

Ученый секретарь специализированного  
совета

профессор Г.И.Герасимович

0000243103

мы. Преждевременное прерывание беременности продолжает оставаться актуальной проблемой в современном акушерстве. К сожалению, не всегда удается установить истинную причину преждевременного прерывания беременности (Н.Г.Кошелева, 1979; W. Clewley, 1979) и вследствие этого применить эффективную терапию и своевременно формировать группы риска. Поэтому разработка ранних методов диагностики, основанных на биохимических особенностях обмена у женщин с невынашиванием беременности, имеет большое значение в применении своевременной терапии.

Особый интерес представляет комплексное изучение обмена и содержания в организме матери и в плаценте тканевых гормонов-регуляторов сократительной активности гладкой мускулатуры, к числу которых относятся серотонин и простагландины (ПГ), обладающие мощной утеротонической активностью.

В настоящее время еще недостаточно выявлены нарушения в обмене серотонина и ПГ и их возможная роль в механизме прерывания беременности. Рядом работ (В.С.Березовский, 1973; Г.Н.Степанковская, Б.М.Венцовский, 1976; S. Sadowky et al., 1972) показана прямая связь недонашивания беременности с повышением в крови концентрации серотонина, изменением активности моноаминоксидазы (МАО), нарушением экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) с мочой. Результатами проведенных за последние годы исследований с очевидностью установлена не только важная роль ПГ в развитии родового акта (F. Huvvlein et al., 1982), но и показана перспективность разработки способов направленной и избирательной фармакологической регуляции биосинтеза ПГ с целью предупреждения и лечения невынашивания беременности. Эти весьма важные с клинической точки зрения вопросы, очевидно, могут быть разрешены лишь после дальнейшего углубленного изучения биохимических механизмов невынашивания беременности, создания и разработки на этой основе патогенетических методов лечения.

Недостаточные успехи в лечении и профилактике невынашивания беременности диктуют необходимость дальнейшего научного поиска в проблеме невынашивания беременности.

В связи с наличием тесной взаимосвязи между метаболизмом серотонина и ПГ вообще (G. Makabali, 1983) нам представлялось наиболее целесообразным и перспективным провести комплексное

изучение состояния обеих этих регуляторных систем при невынашивании беременности и их состояние в ходе комплексного лечения с включением в него специфических антигистамино-антисеротониновых и антипростагландиновых фармакологических средств.

Основная цель диссертации заключалась в комплексном сравнительном изучении обмена серотонина и простагландинов  $F_2\alpha$  в организме женщины при физиологически протекающей беременности, при угрозе ее прерывания, а также в выявлении и анализе нарушений этих гормонов при применении гистамино-серотонинолитика (димедрола) и ингибитора простагландиногенеза (индометацина) и в изучении лечебной эффективности последних.

Задачи исследования:

1. Изучить показатели обмена серотонина (содержание серотонина и активность MAO в крови, экскреция 5-ОИУК в мочу) и содержание ПГ  $F_2\alpha$  в плазме крови у здоровых женщин в динамике развития беременности.

2. Определить показатели обмена серотонина и содержание ПГ  $F_2\alpha$  в плазме крови у женщин с угрозой прерывания беременности в различные ее сроки.

3. Изучить активность различных субстратных форм MAO (с использованием в качестве субстрата ферментной реакции серотонина, норадреналина, дофамина, тирамина, триптамина и бензиламина) в хорионе и плаценте при самопроизвольных выкидышах, преждевременных родах и оценить вероятную роль обнаруженных изменений в этой регуляторной системе при невынашивании беременности.

4. На основе выявленных нарушений в системе серотонина и обмене простагландинов  $F_2\alpha$  в организме женщин при невынашивании беременности обосновать целесообразность применения гистамино-серотонинолитиков и ингибиторов простагландиногенеза в терапии этой патологии.

5. Исследовать обмен серотонина и содержание ПГ  $F_2\alpha$  при угрозе прерывания беременности с применением различных видов лечения: а) общепринятого комплексного лечения; б) лечения с применением гистамино-серотонинолитика (димедрола); в) лечения с применением ингибитора простагландиногенеза (индометацина). А наряду с этим провести клинический анализ эффективности различных методов лечения.

Научная новизна. Впервые проведен комплексный анализ обмен-

на серотонина и ПГ  $F_{2\alpha}$  в организме беременных женщин при угрозе прерывания беременности.

Показана нарастающая активация обмена серотонина и MAO в крови по мере увеличения сроков беременности и повышение уровня ПГ  $F_{2\alpha}$  в сроки угрозы раннего выкидыша.

Впервые исследована активность различных субстратных форм MAO (с использованием в качестве субстратов ферментной реакции серотонина, норадреналина, дофамина, тирамина, триптамина и бензиламина) в плаценте и хорионе при самопроизвольном прерывании беременности, и выявлены разнонаправленные изменения активности отдельных субстратных форм фермента в различные сроки прерывания беременности. При преждевременных родах отмечено понижение активности MAO типа А и MAO смешанного типа с одновременной активацией MAO типа В.

На основании выявленных нарушений в обмене серотонина и ПГ обоснована целесообразность применения в терапии угрозы прерывания беременности серотонинолитиков и ингибиторов простагландиногенеза. Показана частичная или полная нормализация показателей обмена серотонина и простагландинов  $F_{2\alpha}$  при лечении угрозы прерывания беременности димедролом или индометацином, что коррелирует с клинической эффективностью проведенного лечения, включающего эти препараты.

Для внедрения в практику обоснована возможность использования по предложенной схеме димедрола или индометацина с целью лечения угрозы прерывания беременности.

Полученные результаты указывают на важное патогенетическое значение нарушений в обмене серотонина и ПГ при развитии состояния угрозы прерывания беременности у женщин и на целесообразность включения серотонинолитиков и ингибиторов простагландиногенеза в лечение этой патологии. Выявлены специфические нарушения в этих регуляторных системах.

Практическая ценность работы и внедрение. Результаты работы позволяют предложить:

- 1) способы лечения угрозы прерывания беременности димедролом или индометацином;
- 2) два дополнительных и легко выполнимых биохимических теста - определение содержания 5-ОИУК в моче и определение активности MAO (субстрат бензиламин) в крови для ранней диагнос-

тики угрозы прерывания беременности. Оба эти показатели значительно превышают таковые при физиологически протекающей беременности.

3) определение уровня серотонина, активности МАО в крови, экскреции 5-оксииндолуксусной кислоты с мочой для контроля эффективности терапии при невынашивании беременности.

Получены удостоверения на рационализаторские предложения № 857 "Способ диагностики угрозы прерывания беременности" и № 858 "Способ лечения угрозы прерывания беременности", выданных Гродненским государственным медицинским институтом от 14 июня 1983 г.

По материалам диссертации изданы приказы заведующего облздравотделом и ректора Гродненского государственного медицинского института № 191 от 15 сентября 1983 г., № 95-Л-1 от 14 сентября 1983 г. и № 176 от 5 сентября 1984 г., № 96-Л-1 от 3 сентября 1984 г. о внедрении научных достижений сотрудников Гродненского медицинского института в практику здравоохранения Гродненской области: "Использование определения содержания 5-ОИУК для диагностики угрозы прерывания беременности" и "Способ лечения угрозы прерывания беременности". Разработан и внедрен в родовспомогательных учреждениях Гродненской области способ лечения угрозы прерывания беременности димедролом.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав, обсуждения результатов и выводов. Текст иллюстрирован 39 таблицами, 6 рисунками. Список литературы составляет 28 страниц и включает 117 отечественных и 157 зарубежных источников.

#### Основные положения, выносимые на защиту:

1) Лечение угрозы прерывания беременности в сроки раннего выкидыша комплексом лекарственных средств, включающих половые гормоны, спазмолитические и десенсибилизирующие препараты, витамин "Е", приводило к нормализации обмена серотонина. Повышенный уровень простагландинов в крови при этом достоверно снижался. В поздние сроки (16-37 недель) отмечается полная нормализация повышенного обмена серотонина (по сравнению с соответствующими сроками у здоровых беременных женщин. Уровень простагландинов в поздние сроки угрозы прерывания беременности достоверно

не изменяется, однако абсолютные величины содержания простагландинов  $F_2\alpha$  при этой патологии несколько возрастают, а после лечения, напротив, уменьшаются до значений меньших, чем при нормально протекающей беременности в соответствующие сроки.

2) При лечении угрозы прерывания беременности индометацином или димедролом наблюдается нормализация показателей обмена серотонина и они существенно не отличаются от таковых при нормально протекающей беременности соответствующих сроков. Уровень простагландинов  $F_2\alpha$  после лечения угрозы прерывания беременности димедролом в сроки 16-37 недель имеет тенденцию к снижению, а при лечении индометацином достоверно снижается до показателей физиологически протекающей беременности.

3) Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической эффективности димедрола или индометацина в лечении состояния угрозы прерывания беременности в различные ее сроки и нормализующем влиянии этих препаратов на нарушенные показатели обмена серотонина и простагландинов в организме при этой патологии.

На основании полученных благоприятных клинико-биохимических данных рекомендуется использование димедрола и индометацина в качестве эффективных средств для лечения состояния угрозы прерывания беременности у женщин. Лечение угрозы прерывания беременности индометацином или димедролом имеет ряд преимуществ перед общепринятым комплексным лечением: уменьшение медикаментозного воздействия на плод и мать, улучшение психологического статуса, уменьшение времени пребывания в стационаре.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Обследовано 333 женщины, которые на основании клинических данных были разделены на IX групп. I - здоровые небеременные (18) в межменструальном периоде; II - здоровые женщины в сроки беременности от 6 до 40 недель (70); III - женщины с угрозой прерывания беременности в сроки от 6 до 37 недель (175); IV - беременные с угрозой прерывания беременности в сроки от 6 до 37 недель после комплексного лечения (78); V - после лечения димедролом (49); VI - после лечения индометацином (48); VII - роженицы с преждевременными родами (20); VIII - роженицы со своевременными родами и осложненным течением беременности (угрозой ее прерывания, 19); IX - роженицы

со своевременными родами и нормальным течением беременности (31). Вторая и третья группы разделены на 3 подгруппы в зависимости от срока беременности: I (А) - угроза прерывания беременности раннего срока (6-15 недель); II (В) - угроза прерывания беременности позднего срока (16-27 недель); III (С) - угрожающие преждевременные роды (28-37 недель). У всех женщин со стороны экстрагенитальной системы патологических изменений не выявлено. Все имели отрицательную реакцию Вассермана. Из групп обследованных с угрозой прерывания беременности были исключены женщины с истикоцервикальной недостаточностью.

Особенностей распределения по групповой принадлежности крови и резус-фактору у женщин с патологическим течением беременности не отмечено. Обследованные 175 женщин находились в рододовом отделении Гродненского клинического родильного дома по поводу угрожающего прерывания беременности, имели возраст от 16 до 36 лет. Среди них первородящих было 56%, повторнородящих - 44%. Менструальная функция не нарушена. Менархе до 15 лет имела место в 70,9%, а с 15 лет и позже - в 29,1%.

У обследованных женщин III-VI групп из анамнестических данных выяснено, что в прошлом наиболее часто встречались ангины (33,2%), грипп (24,2%), респираторные заболевания (12,5%), детские инфекции (14,9%), аппендэктомии (9,3%), эрозии шейки матки (45,7%), воспалительные процессы матки и придатков (45,7%). Угроза прерывания беременности встретилась чаще у женщин, которые в прошлом перенесли ангины (в 2 раза чаще отмечаются ангины в группе III по сравнению с группой II). Выявлены различия преморбидного фона у перво- и повторнородящих. В группе первородящих преобладали общие заболевания, детские инфекции. Среди повторнородящих отмечено большее число абортс и осложнений, связанных с ними. Настоящая беременность осложнилась токсикозом I половины беременности в 17,2% по сравнению с 4% у женщин с физиологическим течением беременности. Наиболее частыми осложнениями в родах были: несвоевременное излитие вод, слабость родовых сил и внутриутробная асфиксия плода. Средняя продолжительность родов у женщин, беременность которых осложнилась угрозой ее прерывания, не отличалась от таковой при физиологическом течении беременности; средняя масса новорожденных в группе С (угрожающие преждевременные роды) достоверно меньше, чем в такой же группе с физиологическим течением беременности. Выбор пациентов для об-



следования носил случайный характер (без учета особенностей жизни и других факторов, влияющих на обмен серотонина, содержание ПГ и активность аминоксидаз).

Клиническое и клинико-лабораторное обследование больных проведено общепринятыми в акушерско-гинекологических клиниках методами.

Содержание серотонина в плазме крови определялось методом Е.Б.Лободы, Ю.А.Макарова (1974) в модификации В.Г.Колба и В.С.Камышникова (1976); активность MAO в сыворотке - методом, предложенным А.И.Балаклеевским (1974); 5-ОИУК в моче - методом, предложенным S. Udenfiend e.a. (1955). Содержание простагландинов  $F_{2\alpha}$  в плазме крови определяли с помощью наборов радиоиммунного метода фирмы Clinical Assay, США. Для определения активности MAO в хорионе и плаценте использовали метод А.И.Балаклеевского (1976).

Все показатели подвергнуты вариационно-статистической обработке (В.К.Кузнецов, 1970). Коэффициенты корреляции рассчитывали по методу, описанному П.Ф.Рокицким (1973).

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Оценка показателей обмена серотонина и ПГ  $F_{2\alpha}$  у здоровых женщин в динамике развития беременности и при родах. Установлено, что в 6-15 недель беременности (подгруппа А) наблюдается достоверное снижение уровня серотонина и активности MAO в сравнении с таковыми у здоровых небеременных женщин.

В подгруппе В (16-27 недель) концентрация серотонина достоверно превышает показатели подгруппы А ( $P < 0,001$ ), но остается ниже на 10% ( $P < 0,05$ ) по отношению к концентрации у небеременных женщин.

В подгруппе С (28-37 недель) содержание серотонина в плазме и активность MAO не отличаются от таковых у здоровых небеременных женщин, но достоверно выше по сравнению с подгруппой А ( $P < 0,001$ ).

За 1-2 недели до родов (38-40 недель - подгруппа D) содержание серотонина и активность MAO достоверно выше по отношению к таковым у здоровых небеременных женщин и предшествующим группам беременных женщин.

Для оценки качественной взаимосвязи между содержанием серо-

тонина и активностью MAO проведена более углубленная математическая обработка полученных результатов. Оказалось, что у здоровых небеременных женщин отмечается положительная корреляционная зависимость между исследованными показателями. Развитие беременности существенно сказывается на корреляционных связях между содержанием серотонина и активностью MAO. В сроках 6-15 недель отмечена отрицательная недостоверная связь между вышеуказанными показателями. В сроки 16-40 недель знак корреляции становится положительным, а коэффициент достоверен для сроков беременности 16-27 и 38-40 недель. По данным литературы, наиболее критические сроки прерывания беременности - до 12 недель, когда частота выкидыша составляет около 50% (P. Berle, K. Behnke, 1977). Наши расчетные коэффициенты корреляции также указывают, что беременность до 12 недель является наиболее критическим сроком в отношении ее прерывания.

Что касается экскреции 5-ОИУК с мочой, то в начале беременности (подгруппа А) установлено уменьшение ее на 26%, что статистически достоверно по сравнению с экскрецией у здоровых небеременных женщин. Концентрация 5-ОИУК в моче здоровых беременных женщин подгруппы В не отличается от ее содержания у здоровых небеременных женщин, а по отношению к содержанию у женщин подгруппы А имеется достоверное увеличение ( $P < 0,001$ ). Содержание 5-ОИУК в моче беременных женщин подгруппы С не отличается от ее уровня у небеременных и беременных женщин в сроки 16-27 недель (подгруппа В), но на 31% больше (статистически достоверно), чем у беременных в сроки 6-15 недель. За 1-2 недели до родов (подгруппа D) экскреция 5-ОИУК с мочой увеличивается в 1,7 раза по отношению к ее экскреции у здоровых небеременных женщин и в 2,3 раза выше по сравнению с ее экскрецией у женщин подгруппы А ( $P < 0,001$ ), а также достоверно увеличена по отношению к ее уровню в подгруппе В и С ( $P < 0,001$ ).

Концентрация простагландинов в сроки до 16 недель беременности (подгруппа А) увеличивается в 2,2 раза в сравнении с их уровнем у здоровых небеременных женщин ( $P < 0,001$ ). В подгруппе В содержание простагландинов  $F_{2\alpha}$  достоверно превышает показатели в подгруппе А и в 2,9 раза показатели у небеременных. В подгруппе С имеется достоверное увеличение концентрации простагландинов  $F_{2\alpha}$  по сравнению с подгруппой А и в 3 раза - по

сравнению с контрольной группой. За I-2 недели до родов (38-40 недель, подгруппа D) содержание ПГ  $F_{2d}$  в 4 раза превышает показатели у небеременных и почти в 2 раза - подгруппы А.

Изучен обмен серотонина при своевременных родах у 50 рожениц в I-ом периоде родов (спустя 5 часов от начала родовой деятельности). Содержание серотонина в плазме рожениц с физиологическим течением беременности достоверно выше по сравнению с роженицами при осложнении течения беременности угрозой ее прерывания ( $P < 0,01$ ) и превышает также эти показатели у здоровых беременных в сроки 38-40 недель.

Активность MAO повышена как у рожениц с нормальным течением беременности, так и у рожениц с осложненным ее течением по сравнению с активностью у здоровых беременных в сроки 38-40 недель.

Выделение 5-ОИУК с мочой у рожениц с нормальным течением беременности повышается на 148%, а у рожениц с осложненным течением беременности - на 167% по сравнению с ее экскрецией у здоровых беременных в сроки 38-40 недель. В то же время экскреция 5-ОИУК с мочой у рожениц с нормальным течением беременности достоверно ниже, чем у рожениц с осложненным ее течением.

Содержание простагландинов  $F_{2d}$  у рожениц в I-ом периоде родов при нормальном течении беременности достоверно ниже по сравнению их с уровнем у рожениц с осложненным течением беременности.

Для изучения состояния системы серотонина и содержания простагландинов при преждевременных родах было обследовано 20 рожениц в I-ом периоде родов спустя 5 часов от начала родовой деятельности. При преждевременных родах отмечено повышенное содержание серотонина по сравнению с его уровнем у беременных с угрожающими преждевременными родами в аналогичные сроки беременности ( $P < 0,001$ ) и по отношению к такому же сроку физиологически протекающей беременности ( $P < 0,001$ ).

Активность MAO при преждевременных родах снижается в 2,8 раза по сравнению с ее активностью у женщин в те же сроки беременности при угрозе ее прерывания, а по сравнению с таковой у женщин при физиологически протекающей беременности снижена в 1,6 раза или на 38% ( $P < 0,001$ ).

Экскреция 5-ОИУК с мочой при преждевременных родах уменьшена в 1,9 раза и составляет 52% ( $P < 0,001$ ) по сравнению с ее

эксекрецией у женщин при угрозе прерывания беременности соответствующего срока; по сравнению с экскрецией при нормально протекающей беременности повышена незначительно (на 5%).

Содержание  $\text{III F}_2\alpha$  у рожениц при преждевременных родах остается таким же, как и у женщин при угрозе прерывания беременности в сроки 28-37 недель и на 70% возрастает по отношению к их уровню при физиологически протекающей беременности (подгруппа С).

Обмен серотонина и содержание простагландинов при угрозе прерывания беременности и ее лечении. Концентрация серотонина в плазме у беременных с угрозой ее прерывания в подгруппе А на 35% (статистически достоверно) увеличена по сравнению с таковой у женщин подгруппы А при физиологически протекающей беременности. У беременных подгруппы В и С прослеживается увеличение содержания серотонина на 25% (статистически достоверно) по отношению к его уровню в эти же сроки нормально протекающей беременности.

Активность МАО при состоянии угрозы прерывания беременности во всех трех подгруппах увеличивается соответственно на 34%, 45% и 72% (статистически достоверно) по сравнению с ее активностью в соответствующие периоды физиологически протекающей беременности.

Экскреция 5-ОИУК в мочу при угрозе прерывания беременности увеличивается у женщин в подгруппах А и В на 100% или в 2 раза, а в подгруппе С - на 66% по сравнению с ее уровнем при физиологически протекающей беременности соответствующих сроков. Все изменения статистически достоверны.

Оценивая в целом обмен серотонина (систему: серотонин - МАО - 5-ОИУК) у женщин с угрозой прерывания беременности, следует заключить, что показатели обмена серотонина повышены по сравнению с таковыми в соответствующие сроки физиологически протекающей беременности и отмечается постоянное их возрастание в динамике развития беременности.

Содержание  $\text{III F}_2\alpha$  в плазме у женщин с угрозой прерывания беременности в ранние сроки (подгруппа А) достоверно увеличено по сравнению с их уровнем в аналогичные сроки физиологически протекающей беременности. При угрожающих поздних выкидышах (подгруппа В) отмечается увеличение содержания  $\text{III F}_2\alpha$  на 21%

( $P > 0,2$ ) по отношению к соответствующему сроку у женщин с физиологическим течением беременности. При угрожающих преждевременных родах (подгруппа С) имеется достоверное увеличение концентрации ПГ  $F_{2\alpha}$  по отношению к таковому у женщин при угрозе прерывания беременности ранних сроков (подгруппа А).

Учитывая, что MAO и ее различные формы участвуют в функционировании плаценты, а патогенетическая роль этой ферментной системы в невынашивании беременности и развитии плода выяснены недостаточно, мы изучили активность MAO (ее различных субстратных форм) при самопроизвольных выкидышах и преждевременных родах. Активность MAO с субстратами серотонином и норадреналином в хорионе при выкидышах раннего срока не изменяется, а активность MAO с субстратами тирамином и дофамином достоверно снижается с увеличением срока беременности, при которой произошло ее прерывание. Активность MAO с субстратом серотонином резко понижается в поздние сроки беременности (28-37 недель). Резкое снижение активности MAO с субстратом норадреналином проявляется при самопроизвольных выкидышах позднего срока и достигает особенно значительного снижения при преждевременных родах. Отмеченное ослабление окислительного дезаминирования серотонина и норадреналина в ткани плаценты при состоянии самопроизвольного прерывания беременности может обусловить повышение уровня свободных, т.е. физиологически активных форм этих аминов в тканях плаценты и даже матки и явиться одним из механизмов развития этой патологии.

Комплексное лечение угрозы прерывания беременности включало спазмолитические, десенсибилизирующие средства, витамин "Е", половые гормоны в условиях стационара при соблюдении физического и эмоционального покоя.

В ранние сроки угрозы прерывания беременности (подгруппа А) после указанного лечения наблюдалась частичная нормализация обмена серотонина (уровень его только на 11% выше по отношению к таковому у женщин с физиологически протекающей беременностью), а содержание 5-ОИУК оставалось выше на 29% ( $P < 0,05$ ). В подгруппах В и С после традиционного комплексного лечения содержание серотонина и активность MAO соответствовали средним показателям при физиологически протекающей беременности этих же сроков, т.е. наблюдалась полная нормализация показателей системы серотонина.

Экскреция 5-ОИУК с мочой после комплексного лечения у женщин подгрупп В и С достоверно снижалась (на 22 и 23% соответственно) и приближалась к таковой у женщин с физиологически протекающей беременностью таких же сроков.

Содержание  $\text{III F}_2\alpha$  после указанного лечения в сроках угрожающего раннего выкидыша (подгруппа А) достоверно снижалось ( $P < 0,02$ ) и достигало уровня у здоровых беременных. В подгруппе В отмечена тенденция к снижению уровня простагландинов, а в подгруппе С существенных изменений в уровне простагландинов не отмечено.

Обследовано 49 женщин с угрозой прерывания беременности, лечение которой проводилось применением димедрола (в сочетании с психотерапией и физическим покоем) по следующей схеме: 2 мл 1% раствора димедрола 2 раза в сутки внутримышечно в течение 3-4 дней (при массе тела более 70 кг доза димедрола повышалась до 3 мл 1% раствора 2 раза в сутки). Затем 1 раз в сутки в течение последующих 2-3 дней и дольше в зависимости от клинического эффекта и показателей обмена серотонина.

При этом отмечено снижение уровня серотонина у беременных в подгруппах В и С до уровня у женщин с физиологически протекающей беременностью, т.е. произошла полная нормализация уровня серотонина. Активность МАО у беременных подгруппы В после лечения снизилась на 32%, а подгруппы С - на 31% по сравнению с таковой у женщин при физиологически протекающей беременности.

Экскреция 5-ОИУК с мочой после лечения димедролом у женщин подгруппы В снизилась на 36% и только на 6% превышала этот показатель у женщин при физиологически протекающей беременности такого же срока. У беременных подгруппы С экскреция 5-ОИУК с мочой уменьшилась на 37%, но все же оставалась на 28% выше ее концентрации у женщин такого же срока физиологически протекающей беременности.

Уровень  $\text{III F}_2\alpha$  после лечения димедролом в подгруппах В и С имеет тенденцию к снижению ( $P < 0,1$ ).

Анализ полученных данных позволил заключить, что вводимый раствор димедрола по указанной схеме нормализует обмен серотонина в организме беременных женщин, улучшает общее состояние, блокирует процессы, приводящие к прерыванию беременности.

Обследовано 48 женщин с угрозой прерывания беременности, которым проводилось лечение индометацином в сочетании с психотерапией и покоем. Лечение индометацином проводили по следующей схеме: в 1-й день - по 25 мг 3-4 раза, во 2-й день - по 25 мг 3 раза, в 3-й - по 25 мг 2 раза, на 4-7-й день - по 25 мг 1 раз в день.

После лечения индометацином в сроки угрожающего позднего выкидыша отмечено снижение содержания серотонина на 25% ( $P < 0,001$ ) и его уровень не отличался от такового у женщин при физиологически протекающей беременности такого же срока. Активность MAO после указанного лечения снизилась на 30% ( $P < 0,001$ ). В группе женщин с угрожающими преждевременными родами после лечения индометацином содержание серотонина снизилось на 31% ( $P < 0,001$ ), а активность MAO - на 30% ( $P < 0,001$ ).

Экскреция 5-ОИУК в мочу после лечения индометацином у беременных подгруппы В уменьшилась в 1,5 раза ( $P < 0,001$ ) и достигла таких же показателей, как и при физиологически протекающей беременности этого же срока. У беременных подгруппы С в результате лечения экскреции 5-ОИУК с мочой уменьшилась в 1,6 раза и не отличалась от уровня при физиологически протекающей беременности.

При данном виде лечения угрозы прерывания беременности происходит достоверное снижение уровня ПГ  $F_2\alpha$  ( $P < 0,05$ ) у женщин в группах В и С.

Полученные данные об однотипном характере изменений в обмене серотонина и простагландинов при различных видах лечения свидетельствуют о том, что специфичность характера подобных изменений определяется, очевидно, наличием общих механизмов действия применяемых препаратов при указанных видах лечения.

## ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ

1. У женщин в сроки беременности до 15 недель отмечается низкий уровень серотонина в плазме крови, снижение активности MAO (субстрат бензиламина) в крови и понижение экскреции 5-ОИУК с мочой по сравнению с величинами этих показателей у небеременных женщин. Концентрация ПГ  $F_2\alpha$  в крови возрастает в 2,2 раза в сравнении с таковой у небеременных женщин.

2. В сроки беременности 16-27 недель активность MAO в кро-

ви и экскреция 5-ОИУК с мочой увеличиваются, достигая соответствующих показателей у небеременных женщин. Содержание серотонина тоже повышается, но остается ниже по сравнению с его уровнем у небеременных женщин. В период 28-37 недель все показатели обмена серотонина (серотонин, MAO, 5-ОИУК) повышаются, достигая соответствующих показателей у небеременных женщин. Концентрация  $\Pi F_2\alpha$  в крови у беременных в сроки 16-37 недель достоверно превышает таковую у здоровых небеременных женщин.

3. За 1-2 недели до родов содержание серотонина и активность MAO в плазме крови, экскреция 5-ОИУК с мочой значительно повышаются по сравнению с соответствующими показателями у небеременных, а также у беременных всех предшествующих более ранних сроков беременности. Уровень  $\Pi F_2\alpha$  превышает показатели у здоровых небеременных женщин и у беременных всех более ранних сроков беременности.

4. У рожениц в I-ом периоде родов с физиологическим течением беременности уровень серотонина и активность MAO в плазме достоверно выше, а экскреция 5-ОИУК с мочой, напротив, снижена по сравнению с роженицами при осложненном (угрозой прерывания) течении беременности.

5. При угрозе прерывания беременности наблюдается резкая активация серотонинергической системы (увеличение содержания серотонина, повышение активности MAO в крови, увеличение экскреции 5-ОИУК с мочой) во все сроки беременности. Концентрация  $\Pi F_2\alpha$  в плазме крови в сроках угрожающего раннего выкидыша увеличена по сравнению с таковой у женщин соответствующих сроков физиологически протекающей беременности достоверного нарастания концентрации  $\Pi F_2\alpha$  не наблюдается.

6. При преждевременных родах имеется достоверное повышение содержания серотонина в плазме крови по сравнению с его уровнем у беременных как при явлениях угрозы преждевременных родов, так и при физиологически протекающей беременности.

Активность MAO при преждевременных родах снижается, а содержание  $\Pi F_2\alpha$  остается таким же, как и у беременных с угрозой прерывания.

7. При самопроизвольных выкидышах ранних сроков имеется снижение активности MAO с субстратами тирамином и дофамином в



хорионе по сравнению с контрольной группой, в то время как активность фермента с субстратами серотонином, триптамином и бензиламином не изменяется. Активность MAO с субстратом норадреналином в плаценте снижается с увеличением сроков беременности, при котором произошло ее прерывание.

При преждевременных родах наиболее значительно ослабляется дезаминирование серотонина, норадреналина и триптамина в плаценте, но активизируется дезаминирование бензиламина. Эти данные свидетельствуют об избирательном угнетении в плаценте моноаминоксидазы типа А и активации моноаминоксидазы типа В при преждевременных родах.

8. Лечение угрозы прерывания беременности в 6-15 недель комплексом лекарственных средств, включающих спазмолитические и десенсибилизирующие лекарственные препараты, витамин "Е", половые гормоны, приводит к нормализации обмена серотонина. Уровень III при этом достоверно снижается. Указанное лечение угрозы прерывания беременности в более поздние сроки (16-37 недель) способствует полной нормализации системы серотонина. Уровень III  $F_2 \alpha$  в плазме крови в сроках позднего выкидыша (16-27 недель) имеет тенденцию к снижению, а в сроки 28-37 недель существенно не изменяется.

9. Выявлена высокая клиническая эффективность лечения угрозы прерывания беременности димедролом и индометацином. При этом наблюдается частичная или полная нормализация показателей обмена серотонина и они существенно не отличаются от таковых при физиологически протекающей беременности.

Уровень простагландинов  $F_2 \alpha$  после лечения димедролом в сроки 16-37 недель имеет тенденцию к снижению, а при лечении индометацином достоверно снижается до показателей при физиологически протекающей беременности.

10. Лечение угрозы прерывания беременности димедролом или индометацином имеет ряд преимуществ перед общепринятым комплексным лечением: уменьшение медикаментозного воздействия на плод и мать, улучшение психологического статуса, уменьшение времени пребывания в стационаре.

#### ПРЕДЛОЖЕНИЯ ДЛЯ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ

Результаты проведенных исследований позволяют сделать

следующие рекомендации практическому здравоохранению:

1. Для лечения угрозы прерывания беременности во все сроки рекомендуется димедрол в комплексе с физическим покоем и психотерапией по следующей схеме: 2,0 мл 1% раствора димедрола внутримышечно 2 раза в сутки в течение 3-4 дней (при массе тела более 70 кг доза димедрола повышается до 3 мл 1% раствора 2 раза в сутки), затем 1 раз в сутки в течение последующих 2-3 дней с учетом клинического эффекта, который контролируется ликвидацией симптомов угрозы прерывания беременности и определением экскреции 5-ОИУК. Экскреция 5-ОИУК в суточной моче не должна превышать в сроки от 6 до 15 недель 2,4 мг/сутки, в сроки 16-27 недель - 3,1 мг/сутки, в сроки 28-37 недель - 3,15 мг/сутки.

Предлагается применять индометацин в драже в комплексе с физическим покоем и психотерапией при угрозе прерывания беременности с 16 недель беременности и позже по следующей схеме: в 1-й день по 25 мг 3-4 раза, во 2-й день - по 25 мг 3 раза, в 3-й день - по 25 мг 2 раза, 4-7 день - по 25 мг 1 раз в день с учетом клинического эффекта и определением экскреции 5-ОИУК с мочой.

Интервал между курсами - 2 недели. Проводить не более 2-х курсов.

2. Внедрить в практику женских консультаций и родильных стационаров использование теста по определению содержания 5-ОИУК и активности МАО для диагностики состояния угрозы прерывания беременности.

3. Рекомендуется женщинам, у которых выявлена измененная активность МАО и экскреция 5-ОИУК, начиная с ранних сроков беременности и в критические сроки по предыдущим самопроизвольным абортam и преждевременным родам, при появлении микросимптомов угрозы прерывания беременности проводить лечение димедролом.

4. Для контроля эффективности терапии при угрозе прерывания беременности целесообразно определение уровня серотонина, активности МАО в крови, экскреции 5-ОИУК с мочой.

#### СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Состояние окислительного дезаминирования различных аминов в плаценте при самопроизвольных выкидышах. В соавторстве:

Федченко С.Н., Матеша Е.И., Симорот Р.П. - В кн.: Тез. III съезда акуш.-гинекол. Белорусской ССР, Минск, 1979, с. 189-190.

2. Состояние окислительного дезаминирования различных аминов и морфогистохимия при ранних и поздних выкидышах. В соавторстве: Ракуть В.С., Горбаченко Л.А., Завирович А.А. и др. - В кн.: Тез. докл. республиканской конференции акуш.-гинекол. Литовской ССР, 1981, ч. I, с. 60-62.

3. Состояние окислительного дезаминирования различных аминов в плаценте при самопроизвольных выкидышах и преждевременных родах. В соавторстве: Матеша Е.И., Симорот Р.П. - Акуш. и гинекол., 1983, № 3, с. 41-43.

4. Коррекция обмена серотонина при угрозе прерывания беременности. - В кн.: Тез. докл. VI съезда Белорусского физиологического общества им. И.П.Павлова, Гродно, 1983, с. 175-176.

5. Активность моноаминоксидаз в плаценте и хорионе при самопроизвольных выкидышах и преждевременных родах. В соавторстве: Матеша Е.И., Симорот Р.П. - Здравоохр. Белоруссии, 1983, № 12, с. 21-23.

6. Вопросы патогенеза и терапии слабости родовых сил. В соавторстве: Завирович А.А., Матеша Е.И., Русина Н.Ф. и др. - В кн.: Регуляция родовой деятельности. Минск: Беларусь, 1984, с. 61-64.

7. Коррекция уровня простагландинов  $F_2\alpha$  в плазме крови при угрозе прерывания беременности. - 8 с. - Деп. в ВНИИМИ 10 нояб. 1984, № 8462.

#### МАТЕРИАЛЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ

Основные результаты работы были доложены и обсуждены: на заседании Гродненского областного общества акушеров-гинекологов (1982, 1984, Гродно); на VI съезде Белорусского физиологического общества им. И.П.Павлова (1983, Гродно); на VI научно-практической конференции в Гродненском медицинском институте (1984, Гродно); на VI научно-практической конференции акушеров-гинекологов объединенного клинического родильного дома и кафедры акушерства и гинекологии (1984, Гродно).