



Использование простагландинов в акушерской практике

М.А. Саидова, С.Д. Юсуфи, З.Х. Рафиева, З.Т. Мухиддинова
Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ТГМУ им. Абуали ибни Сино

В статье представлены данные литературы, посвящённые вопросам применения простагландинов в акушерской практике, в частности, при индукции родов. Открытие простагландинов и их биологической роли явилось одним из наиболее крупных событий в биологии и медицине последних лет. Данные о роли простагландинов в поддержании и сохранении беременности в различные её сроки, транспорте и миграции оплодотворённого яйца имеют большое значение для теории и практики акушерства.

Ключевые слова: простагландины, мизопростол, индукция, беременность, роды.

В настоящее время актуальной проблемой в современном акушерстве является ведение родов с осложнённым течением беременности, особенно при отягощённом акушерско-гинекологическом анамнезе. За последние годы проблема простагландинов интенсивно разрабатывается; был сделан ряд новых крупных открытий. Учение о простагландинах в настоящее время повлияло на все области медицины как в теоретическом, так и в практическом плане. Многочисленные исследования показали, что от степени подготовленности организма женщины к родам зависит эффективность родовой деятельности. Простагландины, которые являются важным звеном в гормонально-ферментной системе, играют большую роль в подготовке матки к родам. Индукция и самоускоряющийся механизм родов является завершением данного процесса. Начало родов при отсутствии биологической готовности к ним, недостаточность простагландинового фона носят затяжной характер, что в 50% случаев осложняется аномалиями родовой деятельности и несвоевременным излитием околоплодных вод. В настоящее время незрелость шейки матки встречается у каждой пятой роженицы, травматические повреждения неподготовленной (несозревшей) шейки матки отмечаются у каждой четвертой, что и является одним из показаний для проведения родовспомогательных мероприятий. С целью достижения оптимальной биологической готовности к родам, особенно в случаях осложнённой родовой деятельности (первичная и вторичная слабость родовой деятельности) и отсутствии родовой деятельности при переносной беременности и при до-родовом разрыве плодных оболочек, начиная с 70-х годов XX века и в современном акушерстве успешно применяют многочисленные препараты и синтетические аналоги простагландинов E1 (мизопростол, Cytotec) и E2 (Динопростон, Препидил, Predinil, Про-

стин E2, Простенон, Цервипрост/Cerviprost, Medullin, Prostarmon E, Prostin E2, Препидил-гель/Prepidil, Энзапрост/Enzaprost и др.) и F2α (Динопрост/Dinoprost, Простин F2, Энзапрост Ф/Enzaprost F, Minprostin F2, Amoglandin, Panacelan F, Prostaglan, Prostarmon, Prostarmon F, Prostin F2 и др.) [1-6].

В последние годы в арсенале акушеров появилась и таблетированная форма синтетического аналога простагландина E1 – Мизопростол (Сайтотек) [1,3,7-10]. PGE1 и PGE2 вызывают созревание шейки матки с разрыхлением тканей, что ведёт к её укорочению и облегчает раскрытие маточного зева при родовой деятельности. PGF2α, в отличие от PGI2, способствует сокращению мышц [1,3,10,11].

В 1930 году Р. Курзроком было обнаружено, что семенная жидкость человека содержит компоненты, вызывающие сокращение гладких мышц. Это и стало историей открытия простагландинов. В 1933 г. М.В. Голдблаттом были получены аналогичные результаты, и в 1936 г. У. фон Эйлер ввёл термин «простагландины», обозначив им активный компонент семенной жидкости [12]. Только в 1957 г. С. Бергстромом и Я. Шеввалю была установлена природа простагландинов. Им удалось выделить из семенных желез барана два вещества, одно из которых было названо простагландином F (PGF2α), из-за его способности растворяться в фосфатном буфере, а другое, из-за способности растворяться в эфире, – простагландином E (PGE2). Позже, в 1964 г., Бергстром и Вандорп установили, что предшественниками простагландинов являются C20-полиненасыщенные жирные кислоты, то есть эйкозаполиеновые кислоты, и что разные простагландины могут образовываться из одного предшественника – арахидоновой высшей жирной кислоты. Исследования по простагландинам



начали очень быстро развиваться, и за 1972-1976 годы учёные получили в чистом виде ещё 10 простагландинов, установили их структуру и определили биологические свойства. В 1982 за проведённые исследования ученым была присуждена Нобелевская премия [5,8,12].

Согласно современным представлениям, простагландины (prostaglandina; от лат. prostata – предстательная железа, и glandula – железа; син. простатогландины, PG) – группа биологически активных соединений, относящихся к ненасыщенным жирным кислотам, вырабатываемым клетками различных органов и тканей (практически всеми, за исключением эритроцитов). Основным источником простагландина в матке у небеременной женщины является эндометрий, а при беременности простагландины образуются в амнионе, децидуальной ткани и плаценте [1,10,13].

Главным субстратом для синтеза простагландинов в организме человека является арахидоновая кислота (20:4, ω -6), в меньшей степени используется эйкозапентаеновая (20:5, ω -3) и эйкозатриеновая (20:3, ω -6) жирные кислоты. Полиеновые жирные кислоты, которые могут служить субстратами для синтеза простагландинов, входят в состав глицерофосфолипидов мембран. Под действием ассоциированной с мембраной фосфолипазы-A2 или фосфолипазы-C жирная кислота отщепляется от глицерофосфолипида и идёт на синтез простагландинов. После отщепления от фосфолипида, арахидоновая кислота поступает в цитозоль, где происходят её дальнейшие превращения по циклооксигеназному пути. I этап синтеза катализируется циклооксигеназой (PGH2-синтаза) и заключается во включении 4-х атомов кислорода в арахидоновую кислоту и формировании пятичленного кольца. В результате образуется нестабильное соединение, называемое PGG2. После чего происходит восстановление гидропероксида у 15-го атома углерода до гидроксильной группы под действием пероксидазы с образованием PGH2. Дальнейшие превращения PGH2 являются специфическими для каждого типа клеток: PGH2 может быть восстановлен под действием PGE-синтазы с образованием PGE2; PGF2 α синтезируется из PGE2 под действием фермента PGE2-9-кеторедуктазы (основная активность этого фермента отмечается в печени, мозге и плаценте) [1,2,5,10].

Синтез простагландинов может происходить в одной клетке, обладающей полным спектром необходимых ферментов, или же путём трансклеточного синтеза: превращение арахидоновой кислоты осуществляется в клетке одного типа (донор), а затем интермедиат передаётся во вторую клетку (акцептор) для полной трансформации в биологически активное вещество. Перенос осуществляет белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК, англ. Fatty Acid Binding Proteins – FABP). В зависимости от строения цикла и характера боковых цепей простагландины подразделяются на

несколько типов, обозначаемых буквами: А, В, С, D, E, F, H, I, J. Внутри типа простагландины делятся на 1-ю, 2-ю и 3-ю серии, в зависимости от числа двойных связей в боковых цепях молекулы, и обозначаются индексами: E1, E2, F2, D1, H2 и т. д. [2,8,10,14]. Период полувыведения естественных PG, продуцируемых в матке, составляет лишь несколько минут. Почки, печень, желудочно-кишечный тракт и лёгкие содержат ферменты, разрушающие PG. Синтез простагландинов регулируется гормонами эстрадиолом и прогестероном, а также катехоламинами [5,6].

Механизм действия простагландинов основывается на взаимодействии с цитоплазматическими рецепторами (по паракринному или аутокринному механизмам), некоторые могут индуцировать перенос катионов через биологические мембраны, изменяя физиологическое состояние клетки. Так, для PGE2 существует четыре подтипа рецепторов: EP-1, EP-2, EP-3 и EP-4, которые локализованы соответственно в мозгу, гладких мышцах, макрофагах и тромбоцитах, почках. Для PGF2 α существуют рецепторы FP, находящиеся в матке, дыхательных путях, гладких мышцах. Помимо этого, PGE2 и PGF2 α оказывают блокирующее влияние на β -адренорецепторы. Действие PGF2 α направлено на активацию фосфолипазы C, приводящей к гидролизу фосфоинозитидов и мобилизации внутриклеточного Ca²⁺. Кроме этого, PGF2 α из межклеточного пространства индуцирует поступление Ca²⁺ в клетку. Уровень Ca²⁺ в клетке увеличивается, начинается стимуляция сокращения мышц, что важно для поддержания сокращений матки при родах. PGE2 участвует в процессе расширения шейки матки при родах [1,5,15,16].

Простагландины инактивируются путём окисления гидроксильной группы в положении 15 до кетогруппы и дальнейшим восстановлением двойной связи в положении 13. Далее происходит окисление боковых цепей. Дикарбоновые кислоты, которые выделяются из организма с мочой, являются конечными продуктами. Ввиду того, что PGE1, PGE2 и PGF2 α принимают основное участие в процессе беременности и родах, они представляют основной интерес. В современной медицине последние часто применяются в виде синтетических аналогов. Эти маточные средства или утеротоники, относятся к подгруппе стимуляторов миометрия, а именно – средств, вызывающих ритмические сокращения матки [3,17].

Основными представителями простагландиновых препаратов и их синтетических аналогов в современном акушерстве являются мизопростол (препарат простагландина E1) и динопростон (препарат простагландина E2). Применение простагландинов для возбуждения и стимуляции сократительной деятельности матки (в любые сроки беременности, причём утеротоническое действие простагландинов проявляется независимо от степени раскрытия и зрелости шейки матки, а также для вызывания аборта в I и II триместрах, для



преждевременного прерывания беременности по медицинским показаниям в поздние сроки беременности) допускается только в специализированных акушерско-гинекологических стационарах, при наличии отделения интенсивной терапии. Традиционно, препараты простагландинов применяют для достижения оптимальной биологической готовности к родам, для индукции родов у беременных с тенденцией к перенашиванию беременности, с иммуноконфликтной беременностью, с сахарным диабетом, с обострением гестоза, с хронической фетоплацентарной недостаточностью, с антенатальной гибелью плода, с преждевременным излитием вод при отсутствии биологической готовности к родам, для подготовки к родам у беременных с рубцом на матке в условиях постоянного мониторинга [1,8,10,11,18].

В прогнозе успешности индукции родов состояние шейки матки является одним из главных показателей. Родовозбуждение при незрелой шейке матки связано с повышенной частотой различных осложнений как для матери (затяжные роды, аномалии родовой деятельности), так и для плода (внутриутробная гипоксия плода) [13]. В качестве эффективных средств для достижения оптимальной биологической готовности и подготовки шейки матки к родам в короткие сроки, в клинической практике используются препараты простагландинов E, которые являются тканевыми регуляторами метаболизма на уровне эффекторных клеток [6,13].

В Таджикистане в акушерской практике широко используется PGE1 (мизопропрост). Здесь играют роль простой способ применения (вагинальный, пероральный) и экономические соображения (цена). Так, мизопропрост является наиболее действенным средством при ведении родов после разрыва плодного пузыря, перенесенной беременности, поскольку отпадает опасность инфекции, обусловленная дополнительным вмешательством. В списке ВОЗ он фигурирует как незаменимый препарат [World Health Organization, 2005]. Мизопропрост является препаратом, который рекомендован ВОЗ для лечения язвенной болезни желудка, индуцированного аборта (в комбинации с мифепристоном) и индукции родов [1,6,9].

Мизопропрост – синтетический аналог простагландина E1, синтезированный в 1993 г., был запатентован как средство профилактики и лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Применение мизопростола в акушерстве обнаружено случайно. При назначении мизопростола для лечения пептических язв у беременных стали отмечаться угроза и прерывание беременности в различных её сроках [1,4,9,13]. Мизопропрост для индукции родов рекомендуют использовать орально или сублингвально 25 мкг каждые 4-6 ч. Действие начинается через 30 мин и продолжается не менее 3-6 ч. При дозе 50 мкг эффект умеренный и короткий, 200 мкг – выраженный [1,18-20]. По мнению М. Энкин и соавт.

(1999), для достижения эффекта простагландины должны назначаться повторно в течение нескольких часов. Интравагинальное введение мизопростола приводит к быстрому созреванию шейки матки и в большинстве случаев – к возникновению родов [1,9].

Основными способами введения простагландинов являются: внутривенный (преимущественно капельно в сочетании с окситоцином и β -адреномиметиками – гинипралом, бриканилом, партусистеном и др.); экстраамниальный (в полость матки через катетер); интраамниальный (трансабдоминально, через брюшную стенку, через задний или передний свод влагалища). Вводят их также интравагинально (специальная форма выпуска в виде вагинального геля в одноразовых шприцах по 3 мл – в задний свод влагалища) и интрацервикально (в виде специальных таблеток для расширения канала шейки матки). Способ введения и дозу выбирают в зависимости от показаний и индивидуальной переносимости. Следует учитывать, что при приеме простагландинов, вследствие их политропного действия практически на все органы и ткани, вероятны различные побочные явления, которые лимитируют их использование. Они могут вызывать тошноту, рвоту, диарею, тахикардию, гипертонию, бронхоспазм, аллергические реакции, лихорадку. При внутривенном введении возможно местное раздражение вен (флебиты), эритема в месте инъекции. При экстра- и интраамниальном введении вероятны разрывы матки, перфорация шейки матки [3,9,17,20]. Препараты простагландинов противопоказаны беременным с рубцом на матке, при анатомически и клинически узком тазе, язвенном колите, сердечной недостаточности, при тяжёлых заболеваниях почек, печени, лёгких, кроветворной системы, при склонности к бронхоспазму, глаукоме (в связи с возможным повышением внутриглазного давления), при острых воспалительных заболеваниях органов малого таза, трудных и/или травматических родах в анамнезе, а также, если имелось шесть или более доношенных беременностей в анамнезе, кровянистых выделениях из половых органов невыясненной этиологии в анамнезе, аномалиях положения плода, предшествовавшем дистрессе плода [1,3,5,9,13,16,17]. Все средства, вызывающие сокращение матки, могут привести к гиперстимуляции миометрия. В этих случаях простагландины, в отличие от окситацина, повышающего базальный тонус, вызывают бурную родовую деятельность, которую можно ослабить с помощью токолитиков (индометацин) [1,6,13].

Таким образом, препараты простагландинов E1, E2 и F2 α являются современными высокоэффективными средствами для индукции (программирования) родов на любом сроке беременности, использование которых сопряжено с объективным риском для здоровья женщины и плода, что требует тщательного наблюдения за их состоянием для своевременной оценки и оказания помощи.



ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Применение простагландинов в акушерской практике / В.В. Абрамченко, С.Р. Абрамян – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.critical.ru/confcontexts/2005/akusherstvo/art3_ak_2005.htm.
2. Ажгихин И.С. Простагландины / Под редакцией И.С. Ажгихина – М.: Медицина, 1978. – 416 с.
3. Малевич Ю.К. Применение простагландинов для индукции родов: методические рекомендации / Ю.К. Малевич, В.А. Шостак. – Минск: Доктор Дизайн, 2009. – 32 с.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 16-е изд., перераб., испр. и доп. / М.Д. Машковский – М.: Новая волна, 2012. – С. 529–530.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists: Response to Sealers drug warning on misoprostol. Committee on Obstetric Practice, 2000.
6. Bond GR, van Zee A. Over dosage of misoprostol in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* // 1994; 71: 561 – 2.
7. Айламазян Э.К. Простагландины в акушерско-гинекологической практике / Айламазян Э.К., Абрамченко В.В. – СПб.: Петрополь, 1992. – 248 с.
8. Бороян Р.Г. Простагландины: взгляд на будущее. / Р.Г. Бороян – М.: Знание, 1983. – 96 с.
9. Исупов С. Д., Тулаева Л.С., Узакова У. Д. Использование синтетических аналогов простагландина Е1 в медицине. Известия академии наук Республики Таджикистан. Отделение биологических и медицинских наук. – 2010. – № 4. – С.76-82.
10. Buser D, Mora G, Arias F. A randomized comparison between misoprostol and dinoprostone for cervical ripening and labor induction in patients with unfavorable cervixes // *Obstet Gynecol* 1997; 89: 581.
11. Abbasi S, Gerdes JS, Sehder HM et al. Neonatal outcome after exposure to indomethacin in utero: a retrospective case cohort study // *Am J Obstet Gynaecol* 2003; 189: 782-5.
12. Бергстрем С. Лауреаты Нобелевской премии 1982 года по медицине / Бергстрем С., Самуэльсон Б., Вейн Дж. // *Природа*, 1983. – № 1. – С. 96.
13. Гаджиева Г.Ю. Опыт применения простагландина Е1 для индукции родов. *Вестник Авиценны*. – 2008. – № 2. – С. 40-43.
14. Венцовский Б.М. Простагландины в системе мать-плацента-плод при фетоплацентарной недостаточности / Венцовский Б.М., Резниченко Г.И., Резниченко Ю.Г. // *Акушерство и гинекология*. – 1994. – № 3. – С. 48–50.
15. Абрамченко В.В. Современные методы подготовки беременных к родам / Абрамченко В.В. – СПб., 1991. – 256 с.
16. Glikorcala O, Poulakka J, Kauppila A. // *Prostaglandins and medicine*. 1981; 6: 217-21.
17. Державний формуляр лікарських засобів. Випуск шостий – [Електронний ресурс] / ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; ред. Аряєв М.Л., Баранько О.В., Бебешко В.Г. [та ін.] – Київ, 2014. – 1 електрон. опт. диск (DVD-ROM): кольор.; 12 см. Розділ 11. Акушерство. Гінекологія. Лікарські засоби. Підрозділ 11.2. Засоби, що підвищують тонус та скорочувальну активність міометрію: 11.2.2. Простагландини.
18. Hannaeh M.E. et al. Canadian Multicenter Postterm Pregnancy Trial Group: indication of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy // *Engl J Med* 1992; 326: 1112.
19. Резниченко Г.И. Дифференциальная диагностика, тактика ведения и прогнозирование исхода родов при переношенной и пролонгированной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1999. – 21 с.
20. Palacio M. et al. Reference ranges for umbilical and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio in prolonged pregnancies // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24(6): 647-53.



Summary

Application of prostaglandins in obstetrics

M.A. Saidova, C.J. Yusufi, Z.H. Rafieva, Z.T. Muhiddinova
Chair of Obstetrics and Gynecology № 2 Avicenna TSMU

Review presents literature data dedicated to application of prostaglandins in obstetric practice, particularly in the induction of labor. Discovery of prostaglandins and their biologic role was one of the most significant events in biology and medicine in recent years. Data about the role of prostaglandins in maintenance and preservation of pregnancy in its various terms, transport and nidation of the impregnated ovule has a great significance for obstetric theory and practice.

Key words: prostaglandins, misoprostol, induction, pregnancy, delivery.

АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Саидова Мастура Асоевна –
аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2 ТГМУ
Таджикистан, Душанбе, пр. Рудаки, 139
E-mail: mastura.saidova@mail.ru