

© Г. Х. Толибова, С. Г. Кучерявый,
Е. В. Мозговая

НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕОТОНА, ПРИМЕНЯЕМОГО ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ АНОМАЛИИ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ

УДК 618.414.1-07-085

■ Проведена клиническая апробация экзогенного фосфокреатина — препарата неотон как энергетического донатора сократительной активности матки для профилактики аномалий родовой деятельности. Установлено положительное влияние неотона на степень подготовки мягких родовых путей, течение родов и функциональное состояние плода и новорожденного в раннем постнатальном периоде.

■ **Ключевые слова:** сократительная активность матки; прелиминарный период; экзогенный фосфокреатин; неотон

Введение

Нарушение сократительной деятельности матки остается по-прежнему одним из наиболее типичных осложнений родов [8]. Аномалии родовой деятельности не всегда поддаются медикаментозной коррекции, и роды нередко заканчиваются операцией кесарева сечения в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии или по поводу нарушения функционального состояния плода. Удельный вес данной патологии среди показаний к экстренному абдоминальному родоразрешению достигает 40 % [7], при этом материнская смертность при оперативных родах в 15 раз выше, чем при родах через естественные родовые пути [1, 2].

Ежегодно в России выявляется до 50 тысяч детей, инвалидов [3]. В 70 % причина детской инвалидизации связана с перинатальной патологией [6], в том числе до 36 % — с перинатальной энцефалопатией. При сложившейся демографической ситуации права внутриутробного плода как пациента требуют особого внимания исследователей и являются одной из самых кардинальных проблем современного акушерства.

Исследования, проведенные в эксперименте и клинике, показали, что в патогенезе аномалий родовой деятельности имеет значение дефицит энергии на клеточном уровне, развивающийся на фоне нарушения функции митохондрий [1, 2, 4, 5, 9]. Применяемые в настоящее время с целью регуляции сократительной деятельности матки β -адреномиметики, β -адреноблокаторы, антагонисты Ca^{2+} , антиоксиданты и антигипоксанты не оказывают прямого воздействия на энергетический потенциал клетки.

Биохимические исследования показали, что для энергоснабжения мышечной клетки важнейшее значение имеет фосфокреатин. Фармакологическим аналогом эндогенного фосфокреатина является препарат неотон, который до настоящего времени использовался в кардиологии, нейрохирургии, урологии и офтальмологии и др. Положительное влияние неотона на естественные механизмы энергетического гомеостаза мышечной и нервной тканей делает перспективным использование этого препарата в акушерской практике при патологии сократительной деятельности матки. Собственные экспериментальные исследования показали, что однократное введение самкам кролика в конце беременности 0,5 г неотона регулирует индуцированную окситоцином сократительную активность матки и не нарушает функционального состояния плода [4].

Цель исследования

Изучить влияние экзогенного фосфокреатина, вводимого в качестве энергетического донатора, на сократительную активность матки для профилактики аномалий родовой деятельности.

Материал и методы исследования

Для выполнения поставленных задач было обследовано 85 женщин с доношенным сроком беременности (38–41 неделя), поступивших на обследование и родоразрешение в родильное отделение НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. Изучались возраст, профессия, репродуктивный, акушерско-гинекологический и соматический анамнез, особенности течения настоящей беременности.

В основную группу были включены 40 беременных: первородящих — 29, повторнородящих — 11 в прелиминарном периоде, которые получали с целью создания энергетического фона неонотон. Группу сравнения составили 45 беременных: первородящих — 35, повторнородящих — 10, которым применял традиционный глюкозо-витаминно-кальциевый фон.

При поступлении в родильное отделение у беременных собирали анамнез, проводили клиническое и акушерское обследование. Степень зрелости шейки матки к родам определяли по 8-балльной шкале Е. Х. Бишоп (1964), считая шейку матки 0–2 балла «незрелой», 3–5 баллов «недостаточно зрелой» и 6–8 баллов — «зрелой». После уточнения диагноза неонотон в дозе 1,0 г разводили в 250 мл стерильного 0,9%-го раствора хлорида натрия и вводили беременным внутривенно капельно 1 раз. Скорость внутривенного введения неотона составляла 8 капель в минуту. Каждые последующие 10 минут скорость введения увеличивали на 10 капель и доводили до максимальной, равной 40 каплям в минуту (продолжительность инфузии 2–2,5 часа). Терапия неотоном проводилась в условиях тщательного контроля за субъективным состоянием беременной, наблюдением за маточной активностью (наружная токография в динамике) и состоянием плода (наружная кардиография). Кардиотокограммы (КТГ) регистрировали при помощи фетальных мониторов FETALGARD-3000 фирмы ANALOGIC (США) и Oxford Sonicaid Team IP (Великобритания), оснащенных доплеровскими регистраторами с аутокоррекцией и чувствительными тензометрическими датчиками, что позволяет получить записи КТГ, не уступающие по качеству кривым, которые регистрируются инвазивными методами. Запись проводили при скорости движения ленты 1 см в минуту. Длительность регистрации на всех этапах исследования продолжалась 1,5 часа, в том числе 30 минут до введения неотона. Анализ данных КТГ осуществлялся по методике, разработанной в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН. В активном состоянии плода оценивали базальную частоту его сердцебиений, амплитуду осцилляций и мо-

торно-кардиального рефлекса, а также количество шевелений плода за 30-минутные интервалы времени, наличие децелераций, их степень, тип и продолжительность. При анализе сократительной активности матки определялись следующие показатели: частота сокращений за 30-минутные интервалы, их продолжительность и интервал между сокращениями.

Критериями включения в обе группы исследования были: одноплодная беременность при доношенном сроке, головное предлежание плода, роды, планируемые через естественные родовые пути.

Критериями исключения были беременные, имеющие тяжелые формы акушерской и экстрагенитальной патологии, требующие оперативного родоразрешения.

Оценку характера родового акта у пациенток заносили в разработанную анкету, характеризующую показатели родовой деятельности и исход родов для матери и плода. Учитывали интервал до вступления в роды после применения неотона, частоту встречаемости несвоевременного излития околоплодных вод, частоту аномалий родовой деятельности, частоту применения родостимулирующих средств, потребность в применении родообезболивания. Оценивались также функциональное состояние внутриутробного плода и новорожденного в раннем неонатальном периоде, метод родоразрешения, оперативные вмешательства в родах, продолжительность родов, в т. ч. по периодам, частота травм мягких родовых путей, осложнения послеродового периода. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартных пакетов статистического анализа (STADIA, STATGRAPHICS v.6,0) и метода альтернативного варьирования Ойвина. Методы дескриптивной статистики включали оценку среднего арифметического (M), средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий применялся t -критерий Стьюдента. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05 ($p \leq 0,05$). Случаи, когда значения вероятности p находились в диапазоне от 0,05 до 0,10, расценивали как «наличие тенденции».

Полученные результаты и их обсуждение

Клинико-статистический анализ результатов исследований выявил, что сопоставляемые группы женщин были близки по возрасту — от 17 до 42 лет.

Экстрагенитальные патологии у пациенток обеих групп встречались с одинаковой частотой. Наиболее часто отмечались заболевания мочеви-

водящих путей (почти 1/3 женщин), миопия I–II степени (у 1/5 женщин), анемия, заболевания щитовидной железы.

Гинекологическая патология встречалась у пациенток основной группы и группы сравнения с одинаковой частотой. Причем наиболее часто у беременных сопоставляемых групп наблюдались генитальная инфекция и фоновые заболевания шейки матки.

В структуре осложнений течения настоящей беременности основную позицию занимал гестационный пиелонефрит, который встречался почти у половины пациенток обеих групп. У женщин в сравниваемых группах все осложнения беременности встречались почти с одинаковой частотой.

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по всем изучаемым параметрам.

Результаты наших исследований показали, что неотон позитивно влияет на степень готовности мягких родовых путей. В основной группе первородящие с незрелой шейкой матки встречались в 2 раза чаще, чем в группе сравнения, а временной интервал вступления в роды был на 2 часа короче, чем таковой в группе сравнения ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что первородящие, имеющие как «зрелую», так и «недостаточно зрелую» шейку матки, после применения неотона вступали в роды в 1,4 раза быстрее, чем пациентки группы сравнения ($p < 0,05$), что представлено на рисунке 1. По-видимому, это связано с увеличением в клетках у первых АТФ, который стимулирует синтез простагландинов.

Преждевременное излитие околоплодных вод после применения энергетического фона встречалось в основной группе в 1,5 раза реже, а раннее излитие околоплодных вод почти в 2 раза реже, чем у пациенток группы сравнения. У повторнородящих в обеих группах эти осложнения встречались с одинаковой частотой.

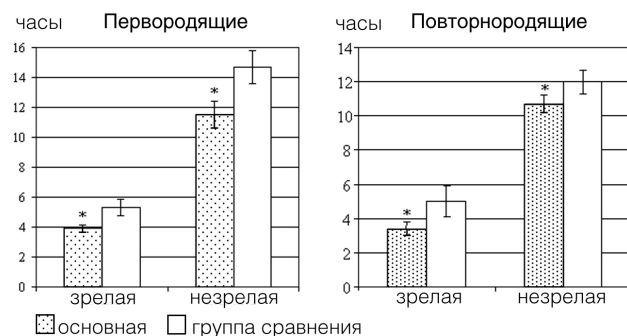


Рис. 1. Интервал времени от окончания введения энергетического фона до наступления регулярной родовой деятельности у пациенток обследованных групп с учетом степени зрелости шейки матки

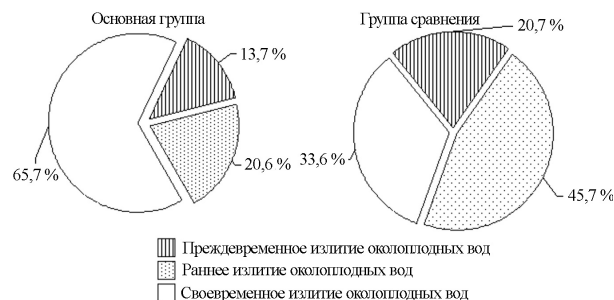
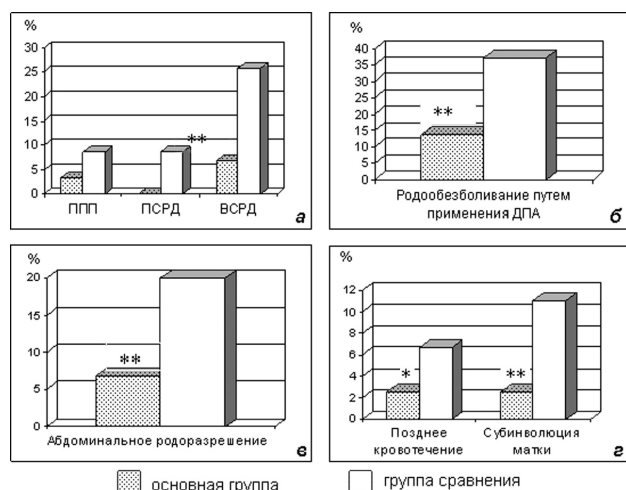


Рис. 2. Частота встречаемости несвоевременного излития околоплодных вод у первородящих обследованных групп

В тесной связи с несвоевременным излитием околоплодных вод стоял вопрос продолжительности безводного периода. В основной группе у первородящих продолжительность безводного периода до 5 часов встречалась в 2 раза чаще ($p < 0,01$), 5–10 часов в 1,4 раза реже, более 10 часов в 3 раза реже ($p < 0,01$), чем у пациенток группы сравнения (рис. 2).

Патологический прелиминарный период после применения неотона у беременных основной группы встречался в одном случае, в группе сравнения диагностирован у 3 пациенток (8,6 %). В группе сравнения у пациенток, у которых вступление в роды произошло на фоне преждевременного излития околоплодных вод при недостаточной зрелости шейки матки, течение родов осложнилось первичной и/или вторичной слабостью родовой деятельности. В целом частота слабости родовой деятельности в основной группе наблюдалась в 7 раз реже, чем в группе сравнения. При этом вторичная слабость родовой деятельности у первородящих основной группы встречалась почти в 4 раза реже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$), а у повторнородящих она вообще отсутствовала, тогда, как в группе сравнения была отмечена у 40 % повторнородящих. Частота аномалий родовой деятельности у рожениц сравниваемых групп представлена на рис. 3а. Можно полагать, что этот эффект неотона связан с сопряженностью процессов окислительного фосфорилирования и переноса АТФ от места локализации к месту потребления, а также с увеличением синтеза простагландинов, улучшением энергетического потенциала миоцитов и повышением сократимости миомеральных клеток.

Мы проанализировали случаи родообезболивания путем применения длительной эпидуральной анестезии у первородящих обеих групп, от назначения энергетического фона до окончания родов. У пациенток основной группы потребность в назначении длительной эпидуральной анестезии в связи с болезненностью схваток была в 2,7 раза меньше, чем у пациенток группы сравнения ($p < 0,01$), что представлено на рис. 3б. У повтор-



Примечание:

* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой сравнения.

ППП — патологический прелиминарный период;

ПСРД — первичная слабость родовой деятельности;

ВСРД — вторичная слабость родовой деятельности

Рис. 3. Частота встречаемости осложнений в период вступления в роды, течение родов и послеродового периода у первородящих обследованных групп

нородящих сопоставляемых групп этот способ обезболивания применялся в единичных случаях. Это объясняется, по-видимому, физиологическим характером маточных сокращений, развивающихся на фоне введения неотона.

Параметрами, по которым мы судили о влиянии препаратов, вводимых пациенткам основной группы и группы сравнения, были также общая продолжительность родов и продолжительность по периодам, их исход для матери и плода. Средняя продолжительность родов и продолжительность первого периода у первородящих основной группы была меньше на 2 часа, чем таковая у пациенток группы сравнения ($p < 0,01$). У повторнородящих обеих групп как средняя продолжительность родов, так и отдельных его периодов достоверно не различались. Быстрых и стремительных родов у рожениц обеих групп не наблюдалось.

Таким образом, применение неотона в качестве энергетического фона привело к сокращению продолжительности родов в физиологических пределах.

Одним из важных факторов успешного исхода родов является выбор метода родоразрешения. Частота родов через естественные родовые пути у повторнородящих обеих групп была сопоставимой. Однако кесарево сечение проводилось в 2,9 раза чаще у первородящих группы сравнения, чем у первородящих основной группы, что представлено на рис. 3в. Это было связано с низкой частотой слабости родовой деятельности, а следовательно, частотой применения родостимулирующих средств.

Абдоминальным путем были родоразрешены 7 первородящих группы сравнения. Из них у 4 с преждевременным излитием вод и вторичной слабостью родовой деятельности на фоне родостимуляции при открытии маточного зева 5–7 см началась внутриутробная гипоксия плода, что и послужило показанием для операции кесарева сечения. У трех остальных при открытии маточного зева 5–7 см течение родов осложнилось вторичной слабостью родовой деятельности, не поддающейся медикаментозной коррекции утеротоническими средствами, в связи с чем они были также родоразрешены абдоминальным путем.

В основной группе у одной первородящей, имевшей «зрелую» шейку матки, через 2 часа после введения неотона излились околоплодные воды. Далее, при раскрытии маточного зева 8 см, была диагностирована начавшаяся гипоксия плода и задний вид затылочного вставления, что явилось показанием для оперативного родоразрешения. Во время лапаротомии у пациентки была выявлена множественная миома матки. Показанием для экстренного кесарева сечения у второй первородящей явилась упорная вторичная слабость родовой деятельности, не поддающаяся медикаментозной коррекции.

Только у одной из 11 повторнородящих основной группы было произведено кесарево сечение в связи с начавшейся гипоксией плода, при этом во время операции была обнаружена абсолютно короткая пуповина, явившаяся причиной гипоксии. Все повторнородящие группы сравнения были родоразрешены через естественные родовые пути.

Важным критерием течения родов является акушерский травматизм. Частота разрывов шейки матки в основной группе у первородящих наблюдалась в 3 раза реже, чем у первородящих группы сравнения. Разрывы влагалища были диагностированы у первородящих однократно как в основной группе, так и в группе сравнения. У повторнородящих обеих групп травмы мягких родовых путей наблюдались редко.

Поздние послеродовые кровотечения в группе сравнения наблюдались в 2 раза чаще, чем у родильниц основной группы; в 5 раз чаще имела место субинволюция матки. Послеродовый эндометрит диагностирован у 2 первородящих группы сравнения, в то время как у родильниц основной группы данное осложнение не наблюдалось. Частота послеродовых осложнений в исследуемых группах представлена на рис. 3г.

Экстренное кесарево сечение в родах, как правило, выполнялось в связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии нарушений сократительной активности матки, при этом частым сопутствующим осложнением являлась начав-

Таблица

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар в обследованных группах

При рождении	Основная группа n = 40				Группа сравнения n = 45			
	Первородящие n = 29		Повторнородящие n = 11		Первородящие n = 35		Повторнородящие n = 10	
	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %	n	M ± m, %
На 1-й минуте								
6 баллов	0	0	0	0	1	2,8 ± 2,8	0	0
7 баллов	4	13,8 ± 6,5 *	2	18,2 ± 12,2	12	34,3 ± 8,1	3	30,0 ± 15,3
8 баллов	25	86,2 ± 6,5 *	9	81,8 ± 12,2	22	62,8 ± 8,3	7	70,0 ± 15,3
На 5-й минуте								
6 баллов	0	0	0	0	1	2,8 ± 2,8	0	0
7 баллов	1	3,4 ± 3,4 **	1	9,1 ± 9,1	10	28,6 ± 7,7	3	30,0 ± 15,3
8 баллов	28	96,6 ± 3,4 **	10	91,0 ± 9,0	24	68,6 ± 8,0	7	70,0 ± 15,3
* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ по сравнению с группой сравнения								

шаяся гипоксия плода. Следовательно, состояние внутриутробного плода и новорожденного можно считать косвенным критерием влияния используемых в родах утеротонических препаратов. Нами были проанализированы данные КТГ, запись которых осуществлялась до и после введения препаратов, составляющих энергетический фон. При анализе кардиотокограмм статистические различия показателей КТГ до и после применения энергетического фона в обследованных группах не выявлены.

В группе сравнения у одной первородящей ребенок родился в состоянии легкой асфиксии с оценкой по шкале Апгар 6 баллов и через 5 минут после рождения еще не был выведен из этого состояния. Рождение ребенка в состоянии асфиксии было обусловлено внутриутробной гипоксией плода на фоне упорной слабости родовой деятельности и длительного безводного периода. Однако в дальнейшем его состояние улучшилось, и на 7-е сутки ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии. Еще один ребенок, также у первородящей группы сравнения, оцененный при рождении по шкале Апгар на 7/7 баллов, был переведен в детский стационар. В родах у матери имела место первичная слабость родовой деятельности, и после рождения у ребенка диагностировано нарушение мозгового кровообращения II степени гипоксического генеза. Все остальные новорожденные группы сравнения были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

У родильниц основной группы детей, родившихся в состоянии асфиксии, не было. Только у одного новорожденного от первородящей из основной группы, родившегося с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 7 баллов, отмечена затрудненная адаптация (оценка по шкале Апгар 7 баллов

сохранялась и на 5-й минуте). Тогда как в группе сравнения у новорожденных от первородящих матерей затрудненная адаптация наблюдалась у 10 детей ($p < 0,01$). Среди новорожденных от повторнородящих матерей затрудненная адаптация имело место в основной группе у одного ребенка, а в группе сравнения — у трех. Результаты исхода родов для новорожденных в сравниваемых группах представлены в таблице.

Среднее пребывание в стационаре первородящих и повторнородящих основной группы было достоверно короче, чем таковое у пациенток группы сравнения и составили $5,5 \pm 0,3$ и $7,1 \pm 0,5$, а также $5,0 \pm 0,3$ и $6,2 \pm 0,5$ дня соответственно ($p < 0,05$).

Выводы

Таким образом, проведенное исследование показало, что экзогенный фосфокреатин (неотон), введенный беременным в прелиминарном периоде, приводит к статистически значимому укорочению интервала вступления в роды и продолжительности родов в физиологических пределах.

Однократное введение неотона беременным в прелиминарном периоде приводит к статистически значимому уменьшению частоты аномалий родовой деятельности и абдоминального родоразрешения; реже применяются родостимулирующие средства и уменьшается потребность в родообезболивании по сравнению с таковыми при использовании традиционного энергетического фона.

Неотон, вводимый беременным в прелиминарном периоде, не нарушает функционального состояния плода и новорожденного, что выражается в отсутствии новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии и/или с затрудненной постнатальной адаптацией.

Неотон может быть использован в клинической практике у беременных в прелиминарном периоде как энергетический донатор с целью профилактики аномалий родовой деятельности.

Литература

1. *Абрамченко В. В.* Концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности / Абрамченко В. В. // Проблемы репродукции. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 39–43.
2. *Айламазян Э. К.* Акушерство: учебник для медицинских вузов / Айламазян Э. К. — СПб: СпецЛит, 2005. — 527 с.
3. *Барашнев Ю. И.* Новые технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: потребность, эффективность, риск, этика и право / Барашнев Ю. И. // Рос. вестн. перинатал. и педиатр. — 2001. — № 1. — С. 6–11.
4. Влияние экзогенного фосфокреатина (неотона) на сократительную активность матки самки кролика в конце беременности / Толибова Г. Х., Назарова Л. А., Константинова Н. Н. [и др.] // Материалы научной конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицин». — СПб., 2007. — С. 108–109.
5. *Карагулян О. Р.* Опыт применения сочетания антигипоксантов, антиоксидантов в сочетании с простагландинами в профилактике слабости родовой деятельности у беременных групп высокого риска по развитию аномалий родовой деятельности / Карагулян О. Р., Абрамян Л. Р., Абрамченко В. В. // Проблемы беременности. — 2006. — № 12. — С. 52–53.
6. *Кравченко Е. Н.* Факторы риска родовой травмы / Кравченко Е. Н. // Акуш. гин. — 2007. — № 3. — С. 10–12.
7. *Краснопольский В. И.* Самопроизвольный роды у беременных с рубцом на матке как альтернативный и безопасный метод родоразрешения / Краснопольский В. И., Логутова Л. С. // Акуш. и гин. — 2000. — № 5. — С. 17–22.
8. *Савицкий Г. А.* Биомеханика физиологической и патологической родовой схватки / Савицкий Г. А., Савицкий А. Г. — СПб., 2003. — 287 с.
9. *Сидорова И. С.* Физиология и патология родовой деятельности / Сидорова И. С. — М., 2000. — 311 с.

Статья представлена А. Г. Савицким
НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН,
Санкт-Петербург

STUDYING NEOTONE INFLUENCE ON CONTRACTIVE UTERINE ACTIVITY USED FOR PREVENTIVE MAINTENANCE OF LABOR ACTIVITY ANOMALIES

Tolibova G. H., Koutheryavyi S. G., Mozgovaya E. V.

■ **Summary:** Clinical approbation of exogenic phosphocreatin, neotone, as a power aid donor to contractive uterine activity was performed for prophylaxis of labor activity anomalies. Positive influence of neotone on maturation of the cervix, current and outcome of labor and functional conditions of the fetus and newborn in early postnatal period was established.

■ **Key words:** contractive uterine activity; preliminary period; labor activity anomalies; exogenic phosphocreatine; neotone