

© А. Д. Талев, Н. Г. Павлова,
В. М. Прокопенко, В. В. Абрамченко

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ПРИМЕНЕНИЕ СТРУКТУРНОГО АНАЛОГА γ-БУТИРОБЕТАИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ В РОДАХ ГИПОКСИИ ПЛОДА

УДК: 618.43-06-08

■ С целью уменьшения в родах окислительного стресса и лечения гипоксии плода был применен ингибитор карнитинзависимого метаболизма жирных кислот структурный аналог γ-бутиробетаина милдронат. На фоне его использования наблюдалось повышение общей антиоксидантной активности (ОАА) и снижение свободнорадикального окисления (СРО) в крови плода.

■ **Ключевые слова:** гипоксия плода в родах; милдронат; окислительный стресс.

Гипоксия плода и асфиксия новорожденного занимает одно из первых мест в структуре перинатальной смертности и перинатальной заболеваемости, составляя 4–6% и 21–45% соответственно [3]. Гипоксия плода, по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, выявляется в 5–10% всех беременностей [12].

В свою очередь, внутриутробная гипоксия занимает ведущее место среди причин неврологических заболеваний у детей первого года жизни, а также инвалидизации и нарушений социальной адаптации у них в последующие годы [7].

Гипоксия представляет собой универсальный патологический процесс, сопровождающий и определяющий развитие самой разной патологии [11]. В наиболее обобщенном виде патогенез этого патофизиологического процесса на клеточном уровне можно охарактеризовать как несоответствие образующейся в митохондриях в процессе окислительного фосфорилирования энергии энергопотреблению. Непосредственной же причиной этого патологического состояния в подавляющем большинстве является снижение поступления в митохондрии кислорода.

Известно, что под влиянием гипоксии усиливаются процессы перекисного окисления липидов, образуются свободные радикалы. В условиях нарушения доставки к тканям кислорода происходит накопление в клетках активных форм жирных кислот — производных ацилкарнитина и ацилкофермента А. Они препятствуют транспорту АТФ к органеллам клетки, повреждают клеточную мембрану, что, в конечном итоге, приводит к нарушениям функции антиоксидантной системы и гибели клетки [6].

Эффективность лечения гипоксии плода в родах ранее предложенными и применяемыми препаратами таких групп, как β-адреномиметики и антагонисты кальция, до настоящего времени остается недостаточной [4, 2]. На это указывает высокая частота оперативного родоразрешения, осуществляемого в родах в интересах плода из-за отсутствия эффекта от медикаментозного лечения начавшейся гипоксии, составляющая 43% всех случаев [1]. Это предопределяет необходимость поиска новых патогенетически обоснованных подходов к терапии начавшейся гипоксии плода в родах.

Одним из перспективных, на наш взгляд, подходов подобной терапии может быть ингибитор карнитинзависимого метаболизма жирных кислот структурный аналог γ-бутиробетаина милдронат. Уникальным свойством этого препарата является способность оказывать избирательное сосудорасширяющее действие. На фоне его применения улучшается кровоснабжение только в тех участках тканей, где наблюдается ишемия, т. е. отсутствует эффект обкрадывания. Препарат обладает обратимым действием. У него отсутствует тератогенный и эмбриотоксический эффект [9].

Проведенные в НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН клиничко-экспериментальные исследования (патент РФ) показали высокую эффективность милдроната при лечении хронической плацентарной недостаточности, в том числе при тяжелых степенях нарушениях гемодинамики в функциональной системе мать–плацента–плод [10].

Цель исследования

Оценить влияние структурного аналога γ -бутиробетаина милдроната на состояние антиоксидантной системы плода, имеющего гипоксемию/гипоксию в родах.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН. Влияние на функциональное состояние плодов, имевших начавшуюся гипоксию, инфузий 5,0 мл 3-(2,2,2-триметилгидрозилий)-пропионата дигидрата (милдроната) в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия исследовано в I периоде родов у 221 роженицы. Эти роженицы, получавшие милдронат, составили основную группу нашего исследования. Группу сравнения составили 442 роженицы, у которых лечение начавшейся гипоксии плода проводилось другими традиционными антиоксидантами (уни-тиол, аскорбиновая кислота).

Критериями включения рожениц в исследование являлись:

- I период срочных родов;
 - одноплодная беременность;
 - головное предлежание плода;
 - снижение амплитуды осцилляций сердечного ритма плода по данным кардиотокографии (КТГ);
 - наличие вариабельных или поздних децелераций легкой и средней степени по данным КТГ;
 - выявление мекония в околоплодных водах.
- Критерии исключения рожениц из исследования:
- хроническая плацентарная недостаточность;
 - преждевременные и запоздалые роды;
 - многоплодная беременность;
 - тяжелый гестоз;
 - регионарные методы обезболивания;
 - децелерации тяжелой степени (урежение сердцебиения плода более 60 уд/мин от базального уровня) по данным КТГ.

У всех рожениц I период родов проходил в условиях мониторингового наблюдения за функциональным состоянием плода, осуществляемого с помощью кардиотокографов Fetalcard-2000 и Fetalcard-3000 Space analogic (США). Таким образом, регистрация сердечного ритма при начавшейся гипоксии плода проводилась, в том числе, до и после введения антиоксидантов.

При выявлении в процессе родов по данным КТГ признаков нарушения функционального состояния плода, соответствующим критериям включения в обследованные группы, из кожи предлежащей головки плодов рожениц основной группы методом Залинга дважды получали капиллярную кровь: до и через 40 минут после начала инфузии раствора милдроната.

С этой целью при отсутствии плодного пузыря в полость матки вводили амниоскоп с диаметром тубуса, соответствующим степени раскрытия шейки матки. Производили скарификацию кожных покровов головы плода на глубину не более 1–2 мм. В полученной и собранной в гепаринизированные капилляры крови плода в последующем определяли: интенсивность свободнорадикального окисления (СРО) методом хемиллюминесценции; общую антиокислительную активность (ОАА) в ХЛ-реакции рибофлавина с перекисью водорода в присутствии ионов двухвалентного железа; pH и газовый состав крови плода. Для оценки показателей, характеризующих дыхательную функцию крови, кроме капиллярной исследовали артериальную и венозную кровь плода. Артериальную кровь получали из вены, а венозную — из артерии пуповины сразу после рождения ребенка до его первого вдоха.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью пакета стандартных программ Statistica v.5.0. Статистика для количественных признаков включала определение средних (М), стандартную ошибку среднего (m), стандартную девиацию. Для определения достоверности различий двух выборок определяли t-критерий Стьюдента, критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона.

Результаты и их обсуждение

Динамика общей антиокислительной активности (ОАА) и интенсивности свободнорадикального окисления (СРО) в крови, взятой из головки плода, до и после применения милдроната у беременных основной группы представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, через 40 минут после внутривенной инфузии матери 5,0 мл милдроната в крови плода наблюдалось достоверное повышение на 10,2% общей антиоксидантной активности и снижение на 70,4% процессов свободнорадикального окисления. Снижение интенсивности процессов свободнорадикального окисления, наблюдавшееся в крови плода после инфузии милдроната, свидетельствует, с одной стороны, об уменьшении генерации под его влиянием активных форм кислорода, способных оказывать повреждающее действие, в том числе на

Таблица 1

Динамика общей антиоксидантной активности (ОАА) и интенсивности процессов свободнорадикального окисления (СРО) в крови плода до и после инфузий милдроната беременным основной группы

Показатель	До лечения	После лечения	р
ОАА усл.ед./мг белка	148,90±36,13	164,10±35,65	<0,05
СРО усл.ед./мг белка	150,50±77,65	44,54±22,02	<0,05

Примечание: р дано по отношению к показателям до лечения.

Таблица 2

Динамика параметров кислотно-основного состояния (КОС) капиллярной крови плода до и после инфузий милдроната беременным основной группы

Параметры	До лечения	После лечения	р
рН	7,209±0,062	7,270±0,038	<0,01
рСО ₂ мм рт ст	59,470±8,357	51,190±5,822	<0,01
рО ₂ мм рт ст	16,490±4,255	18,170±6,314	>0,05
НСО ₃	22,050±4,102	21,760±3,825	>0,05
ВВ	41,810±4,614	42,410±4,247	>0,05
ВЕ	-5,179±3,076	-4,171±2,232	>0,05

Примечание: р дано по отношению к показателям до лечения.

Таблица 3

Число новорожденных (%), родившихся в состоянии асфиксии у женщин основной группы и группы сравнения (шкала Апгар)

Баллы на 1-й минуте	Основная группа	Группа сравнения	р
	%	%	
1	0,34±0,240	0,51±0,190	>0,05
2	0,17±0,17	0,26±0,136	>0,05
4	0,17±0,17	0,26±0,136	>0,05
5	0,17±0,17	0,26±0,136	>0,05
6	3,06±0,710	8,24±0,733	<0,001
Всего	3,91±0,799	9,27±0,773	<0,001
в т. ч. тяжелой степени	0,68±0,399	1,03±0,269	>0,05

Примечание: р дано по отношению к группе сравнения.

ЦНС плода и новорожденного. С другой стороны, этот процесс может быть обусловлен улучшением функционального состояния системы антиоксидантной защиты.

Известно, что наиболее объективным критерием функционального состояния плода в родах являются параметры кислотно-основного состояния его крови. Мы проанализировали исходные значения и динамику параметров кислотно-основного состояния (КОС) в капиллярной крови плода (до и после применения милдроната) у рожениц основной группы. Эти данные представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, исходные значения параметров кислотно-основного состояния крови плодов рожениц основной группы (до введения милдроната) свидетельствовали о развитии у плода метаболического ацидоза. Это подтверждается патологическим значением рН и низким на-

пряжением в крови плода кислорода (рО₂ < 20 мм рт ст), недостаточным для метаболизма молочной кислоты до углекислого газа, о чем свидетельствует низкий уровень последнего в крови [13].

Через 40 минут после внутривенной инфузии роженице милдроната отмечалось достоверное увеличение на 0,3% рН крови плода. При этом рСО₂ в крови плода снизилось еще на 14% (р < 0,01), а остальные параметры, характеризующие кислотно-основное состояние крови плодов, на фоне применения милдроната достоверно не менялись.

Мы проанализировали число новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии (1–6 баллов по шкале Апгар) у женщин основной группы и группы сравнения. Данные представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, в условиях применения милдроната у пациенток основной группы

Таблица 4

Число новорожденных (%), родившихся в состоянии асфиксии у женщин основной группы и группы сравнения (шкала Апгар)

Формы АД	Основная группа		Группа сравнения		p
	n	%	n	%	
Стремительные роды	—	—	3	1,4±0,313	<0,01
Быстрые роды (2–6 часов)	4	2,34±0,568	27	10,9±0,831	<0,001
Слабость родовой деятельности	23	8,96±0,762	22	12,2±1,229	<0,05
Дискоординированная родовая деятельность	53	21,22±1,090	50	28,52±1,696	<0,001

Примечание: p дано по отношению к группе сравнения.

общая частота рождения детей в асфиксии была в 2,37 раза меньше таковой у женщин группы сравнения. Различий по числу детей, родившихся в состоянии глубокой асфиксии (оценка по Апгар менее 5 баллов), у женщин основной группы и группы сравнения не выявлено.

Известно, что в условиях гипоксии милдронат, являющийся ингибитором карнитинзависимого транспорта жирных кислот, обратимо блокирует транспорт длинноцепочечных жирных кислот в клетку. При этом стимулируется их карнитиннезависимый метаболизм. Кроме того, восстанавливается кальций-связывающая активность митохондрий и уменьшается содержание его ионов внутри клетки. Милдронат повышает содержание простациклина, снижает ПГФ2 и триглицеридов в эритроцитах, улучшает реологические свойства крови, способствует эффективному транспорту кислорода и минимизирует содержание метгемоглобина в крови [5]. Мембранно-стабилизирующие и антиоксидантные свойства милдроната позволяют блокировать свободнорадикальные реакции и тормозить процессы ПОЛ [9].

Несмотря на то, что в нашем исследовании под влиянием милдроната в крови плодов рожениц основной группы отсутствовало достоверное увеличение напряжения кислорода и величины НСO_3 , который используется в качестве буфера для нейтрализации молочной кислоты в условиях гипоксии, рН их крови достоверно увеличивалась. Кроме того, у пациенток основной группы значительно меньше родилось детей в состоянии асфиксии по сравнению с таковым в группе сравнения. При этом снижение в большей степени наблюдалось за счет числа детей, родившихся в асфиксии легкой степени. Видимо, милдронат в условиях умеренной гипоксемии оптимизирует само потребление клетками кислорода. Он оказывает не прямой антиоксидантный эффект, а проявляет эти свойства за счет «тренировки» клетки к гипоксии: улучшения энергопродукции, на фоне которой снижается интенсивность СРО.

Поскольку известно, что аномалии родовых сил являются одним из наиболее частых осложне-

ний родового акта, оказывающих неблагоприятное влияние на функциональное состояние плода, мы провели сопоставление частоты этого акушерского осложнения у первородящих основной группы и группы сравнения, роженицы которой получали, соответственно, милдронат и традиционную антиоксидантную терапию в родах при начавшейся гипоксии плода. Данные о частоте аномалий родовой деятельности у первородящих рожениц сопоставляемых групп представлены в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, при применении милдроната у рожениц основной группы отсутствовала такая патологическая форма аномалий родовой деятельности, как стремительные роды, и в 4,6 раза реже наблюдались быстрые роды (от 2 до 6 часов). Кроме того, у рожениц основной группы в 1,3 раза реже развивалась слабость родовой деятельности и в 1,34 раза — дискоординированная родовая деятельность. Следовательно, можно считать, что милдронат в условиях гипоксии оптимизирует метаболизм и в клетках миометрия, обеспечивая физиологический характер маточного сокращения.

Таким образом, инфузии милдроната в I периоде родов при начавшейся гипоксии плода приводят к улучшению рН его крови за счет уменьшения окислительного стресса на фоне оптимизации в клетках энергопродукции. Милдронат способствует профилактике аномалий сократительной активности матки.

Литература

1. Абрамченко В. В. Активное ведение родов: руководство для врачей. — СПб.: СпецЛит, 2003. — 664 с.
2. Абрамченко В. В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (Оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). — СПб.: ДЕАН, 2001. — 400 с.
3. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. — 3-е изд. — СПб. 2003. — 282 с.
4. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска: пер. с англ. — М.: Медицина, 1989. — 656 с.

5. Влияние милдроната на лигандный спектр гемоглобина у больных с ишемической болезнью сердца, осложненной сердечной недостаточностью / Сахарчук И. И. [и др.] // Кардиология. — 1990. — Т. 30, № 9. — С. 87–88.
6. *Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньшикова Е. Б.* Окислительный стресс. — М.: Наука, 2001. — 342 с.
7. *Зозуля Ю. А., Барабой В. А., Сутковой Д. А.* Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. — М.: Знание-М, 2000. — 344 с.
8. *Калвиныш И. Я., Скардс Я.* Милдронат. — Рига, 1995. — 31 с.
9. Особенности действия милдроната [дигидрат 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата] на некоторые параметры красной крови при сердечной недостаточности / Сисецкий А. П. [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. — 1992. — Т. 55, № 3. — С. 20–21.
10. *Павлова Н. Г., Кривцова Е. И., Константинова Н. Н.* Применение препарата милдронат в акушерстве // Журнал акушерства и женских болезней. — 2001. — № 4. — С. 29–33.
11. Патология физиологии внутриутробного развития / ред. Н. Л. Гармашева. — М.: Медгиз, 1959. — 323 с.
12. *Чернуха Е. А.* Родовой блок: руководство для врачей. — 3-е изд. — М.: Триада-Х, 2003. — 712 с.
13. Fetal responses to asphyxia / Bennet L. [et al.] // Fetal and Neonatal Brain Injury / eds. D. K. Stevenson, W. E. Benitz, Ph. Sunshine. — Cambridge: University Press, 2003. — P. 83–110.

THE USING OF STRUCTURAL ANALOGIST
OF γ -BUTIROBETAINE AS ANTIOXIDANT TREATMENT
OF FETUS IN LABOR

Taleb A. D., Pavlova N. G., Prokopenko V. M.,
Abramchenko V. V.

■ **Summary:** The inhibitor of carnithin depended metabolism of fatty acid, structural analogist of γ -butirotetain — mildronat — was used in labor for decreasing of oxidant stress and treatment of fetal hypoxia. Hereupon the general antioxidant activity increased and free radical oxidation decreased in fetal blood.

■ **Key words:** hypoxia in the labor; mildronat; oxidative stress.

■ Адреса авторов для переписки

Талеб Артур Джамал — врач акушер-гинеколог.
ООО Северо-Западный центр красоты и здоровья.
E-mail: iagmail@ott.ru

Павлова Наталия Григорьевна — д. м. н., профессор, руководитель лаборатории физиологии и патофизиологии плода с отделением ультразвуковой диагностики.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: ngr05@yandex.ru

Прокопенко Валентина Михайловна — к. б. н., старший научный сотрудник лаборатории перинатальной биохимии.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: vmp47@mail.ru

Абрамченко Валерий Васильевич — д. м. н., профессор, главный научный сотрудник родильного отделения.
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН.
199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: iagmail@ott.ru

Taleb Arthur Dzhamaal — the doctor the accoucheur-gynecologist of Open Company the Northwest center of beauty and health.
E-mail: iagmail@ott.ru

Pavlova Natalia Grigorievna — MD, the professor the principal of laboratory of physiology and a pathophysiology of a fetus with unit of ultrasonic diagnostics.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: ngr05@yandex.ru

Prokopenko Valentina Mihailovna — the senior research assistant of laboratory perinatal biochemistry.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: vmp47@mail.ru

Abramchenko Valery Vasilievich — MD, the professor the main research assistant of delivery room.
D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS.
199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: iagmail@ott.ru