

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕМИТИЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ ПЛОДА ПРИ ГЕСТОЗЕ

Результаты проведенной клинической апробации препарата показали, что при доношенных сроках беременности в комплексную терапию хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом, целесообразно включение бемитила. Рекомендуется прием препарата в течение 5 дней в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема.

Среди различных патологических состояний плода важнейшее место принадлежит гипоксии. В структуре перинатальной смертности гипоксия также занимает ведущее место, являясь в 40-70% случаев причиной мертворождений и смерти детей в раннем неонатальном периоде [3,5]. Перинатальная гипоксия в 31-88% случаев служит основой повреждений центральной нервной системы у плода и новорожденного, приводящих к нарушениям соматического и нервно-психического развития детей, следствием чего является их социальная и биологическая дезадаптация [4,9,10]. Несмотря на значительные успехи перинатологии, в последние годы наблюдается стабилизация цифр перинатальной заболеваемости и смертности, а по некоторым данным - даже их рост. Это свидетельствует о недостаточной эффективности существующих методов профилактики и лечения гипоксии плода, в связи с чем изыскание новых патогенетически обоснованных подходов к ее терапии является важной научно-практической задачей фармакологии и акушерства [1,2,4].

В развитии хронической гипоксии плода особое место занимает гестоз, частота которого за последние годы имеет тенденцию к увеличению и составляет от 8,9 до 20,0% по отношению к числу родов. Разносторонние изменения в организме женщины при гестозе характеризуются накоплением недоокисленных продуктов обмена в условиях избыточной перекисидации липидов (ПОЛ) на фоне истощения и срыва различ-

ных звеньев антиоксидантных систем (АОС), появлением метаболического ацидоза, нарушением диффузионных и перфузионных процессов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе и, как следствие, развитием гипоксического состояния плода [1,2,8].

Учитывая многогранный и во многом неспецифический характер нарушений, возникающих в организме плода при гипоксии, для лечения ее необходимы средства с широким спектром фармакологической активности, воздействующие на базальные клеточные процессы и увеличивающие общие адаптационные возможности организма [1]. В значительной степени этим требованиям отвечают представители фармакологического класса актопротекторов - производные бензимидазола бемитил (в настоящее время препарат производится под названием бемактор АО "ICN Октябрь" в Санкт-Петербурге) и этомерзол. Первые актопротекторы были синтезированы и изучены на кафедре фармакологии Военно-медицинской академии в 70-х годах под руководством профессора В.М. Виноградова. Выявленное оптимизирующее влияние бемитила на ключевые метаболические процессы (в частности глюконеогенез и митохондриальное окисление) и важнейшие функции организма, повышение и восстановление работоспособности, возможность активации репаративных процессов - все это стало предпосылкой для изучения и использования препарата в клинической практике. К настоящему времени раскрыт принципиальный механизм действия бемити-

ла и этомерзола. Оказывая путем активации генома клетки позитивное модулирующее воздействие на естественно протекающие процессы протеинсинтеза, препараты вызывают быстро развивающееся усиление синтеза РНК в различных органах и тканях, в результате чего повышается образование структурных и ферментных белков, обеспечивающих энергопродукцию, утилизацию обменных "шлаков", стабилизацию клеточных мембран и антиоксидантную защиту [6,7].

Полученный нами в период экспериментальной апробации на модели хронической внутриутробной гипоксии у плодов кролика положительный эффект от внутримышечного применения этомерзола явился основанием для изучения клинической эффективности в лечении хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом, другого производного меркаптобензимидазола - актопротектора для орального применения бемитила.

Материал и методы исследования

Для изучения влияния бемитила на состояние плода и но-

ворожденного, а также течение беременности, родов и послеродового периода произведено комплексное обследование 107 женщин с доношенной беременностью, у которых была диагностирована хроническая гипоксия плода, обусловленная ОПГ-гестозом, и их детей. Основную группу (I) составили 47 пациенток, у которых в составе комплексной общепринятой терапии гипоксии плода на фоне гестоза (включавшей вазоактивные препараты, средства, улучшающие реологические свойства крови, энергетические субстраты, седативные средства, витамины) дополнительно был применен бемитил. Препарат назначался орально в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема, курсом 5 дней. 60 пациенток II группы (сравнения) получали традиционную терапию гестоза и гипоксии плода.

Клиническое обследование всех женщин проводилось по общепринятым методикам. В плазме крови беременных, полученной из периферической вены, определялось содержание продуктов перекисидации липидов - малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК), а

также показатели системы антиоксидантной защиты организма - концентрация восстановленного глутатиона (G-SH), SH-групп, активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы (КАТ). О состоянии углеводного обмена судили по концентрации молочной кислоты (МК) и пировиноградной кислоты (ПВК). Для диагностики гипоксии и контроля эффективности проводимой терапии в комплексе с определением биохимических маркеров нами применялся метод мониторингового наблюдения за сердечной деятельностью плода. Использовали многофакторный анализ кардиотокограмм с изучением базального ритма, частоты и амплитуды осцилляций, характеристик акцелераций, особенностей децелераций (при их наличии). О реактивности плода судили по изменениям показателей его сердечной деятельности в условиях нестрессового теста. Для комплексной оценки антенатальной КТГ пользовались балльной системой по шкале E.R. Lyons et al. (1979).

Состояние новорожденных на 1-й и 5-й минуте жизни оценивали по шкале V. Аpgar (1953). В плазме крови, полу-

Показатели ПОЛ и АОС у беременных в процессе лечения

Таблица 1

Показатели	I группа		II группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ДК, ммоль/л	24,17 ± 1,26	14,51 ± 0,83*	23,62 ± 1,81	20,39 ± 0,91
МДА, мкмоль/л	5,93 ± 0,51	2,67 ± 0,31*	5,76 ± 0,58	5,31 ± 0,39
G-SH, ммоль/л	0,47 ± 0,03	0,59 ± 0,04*	0,45 ± 0,03	0,48 ± 0,04
СОД, усл.ед/мг белка	0,32 ± 0,04	0,42 ± 0,04*	0,31 ± 0,05	0,22 ± 0,04
Каталаза, ед.Х 10 ⁻³ /мг белка	0,17 ± 0,03	0,34 ± 0,03*	0,21 ± 0,03	0,18 ± 0,04

* - достоверность различий в сравнении со II группой (p < 0,05).

Клиническая характеристика новорожденных

Таблица 2

Показатели	I группа	II группа
Масса тела, г	3250 ± 179	3209 ± 183
Рост, см	51,3 ± 0,5	51,0 ± 0,4
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, ср.	7,62 ± 0,26*	6,66 ± 0,32
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, ср.	8,74 ± 0,29*	7,89 ± 0,29

* - достоверность различий в сравнении со II группой (p < 0,05).

Показатели	I группа	II группа
ДК, ммоль/л	9,93 ± 0,82*	17,84 ± 0,88
МДА, мкмоль/л	2,48 ± 0,33*	4,38 ± 0,32
G-SH, ммоль/л	0,58 ± 0,05*	0,44 ± 0,06
SH-группы, моль/л	0,59 ± 0,10	0,63 ± 0,11
СОД, усл. ед./мг белка	0,49 ± 0,05*	0,31 ± 0,03
Каталаза, ед.×10 ⁻³ /мг белка	0,27 ± 0,06	0,28 ± 0,04
МК, ммоль/л	5,71 ± 1,55*	10,32 ± 1,16
ПВК, ммоль/л	0,28 ± 0,04	0,29 ± 0,07
МК/ПВК, ед.	20,4 ± 1,7*	35,6 ± 2,4

* - достоверность различий в сравнении со II группой ($p < 0,05$).

ченной из сосудов пуповины сразу же после рождения ребенка, определяли уровни МДА, ДК, G-SH, SH-групп, концентрации МК и ПВК, а также активность СОД и КАТ. В неонатальном периоде оценивали динамику неврологического и соматического статуса.

Математическую обработку результатов исследований проводили по общеизвестным методам вариационной статистики с оценкой статистической значимости показателей и различий рассматриваемых выборок по критерию Стьюдента.

Результаты исследования

При анализе анамнестических данных установлена сопоставимость групп по основным эпидемиологически значимым параметрам (возраст, паритет, соматический и акушерско-гинекологический анамнез, течение настоящей беременности, срок гестации, тяжесть гестоза и степень выраженности гипоксии плода). Средний возраст обследованных беременных составил 24,7±2,1 года. 94 женщины (87,9%) были первородящими. Установлено, что в обследованных группах 63 женщины (58,9%) имелиотягощенный акушерский и 82 (76,6%) - отягощенный гинекологический анамнез. Заболевания внутренних органов до беременности ди-

агностированы у 66 (61,7%) пациенток с гипоксией плода на фоне гестоза. У 16 беременных (15%) течение данной беременности осложнилось ранним токсикозом, у 60 (56,1%) - анемией беременных, у 52 (48,6%) - угрозой прерывания беременности в различные сроки. Патологическая прибавка массы тела отмечена у 61 беременной (57,1%), при этом общая прибавка массы за беременность в группах с гипоксией плода в среднем составила 13,8±0,8 кг.

У беременных с гипоксией плода до начала терапии установлено диагностически значимое повышение концентрации в плазме крови МДА и ДК с одновременным снижением активности СОД, КАТ и концентрации G-SH, а также увеличение лактат-пируватного соотношения. В основной группе отмечен рост в сравнении с исходными данными активности КАТ и СОД (соответственно в 2 и 1,4 раза), увеличение уровня G-SH (в 1,3 раза), а также снижение концентрации токсичных продуктов ПОЛ - МДА и ДК (соответственно в 2,2 и 1,7 раза), что свидетельствует об определенной нормализации антиоксидантного статуса организма беременной и процессов свободнорадикального окисления. Результатом традиционной терапии стала лишь стабилизация показателей ПОЛ и АОС

(табл. 1). В процессе лечения бемитилом лактат-пируватное соотношение уменьшилось с 21,2 ± 1,1 до 11,9 ± 1,0 ед., что подтверждает оптимизацию энергообразования. Во II группе этот показатель не претерпел существенных изменений и составил 23,7 ± 1,8 ед.

Хроническая внутриутробная гипоксия по результатам кардиомониторного наблюдения характеризуется снижением комплексной оценки КТГ по сравнению с группой интактных плодов (соответственно 6,57 ± 0,26 и 8,61 ± 0,34 балла). На более часто оценка антенатальной КТГ снижается за счет уменьшения реактивности нестрессового теста, появления монотонности ритма, брадикардии. На фоне включения бемитила в схему лечения гестоза уже через сутки отмечено достоверно более выраженное улучшение состояния плода, чем при традиционной терапии (оценка КТГ в основной группе на 13,1% выше, чем в группе сравнения).

Срочными родами через естественные родовые пути завершилось течение беременности у 41 пациентки основной группы, 6 женщин (12,8%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения (из них 4 - по показаниям со стороны плода). В группе сравнения кесарево сечение выполнено у 14 (23,3%)

женщин, в том числе у 10 из них (71,4%) - в связи с прогрессирующим гипоксией плода. Акушерские щипцы были применены у 3 рожениц группы с традиционной терапией. Продолжительность родов у женщин, принимавших бемитил, составила $8,0 \pm 0,6$ ч у первородящих и $5,2 \pm 0,4$ ч у повторнородящих, в группе сравнения - соответственно $10,2 \pm 0,7$ ч и $6,0 \pm 0,5$ ч. Преждевременное излитие околоплодных вод осложнило течение родового акта у 44 пациенток обеих групп с одинаковой частотой (41,1%). Укорочение II периода родов путем перинеотомии выполнено у 23 рожениц основной группы (23%) и у 31 женщины группы сравнения (51,7%). У рожениц основной группы установлена низкая частота слабости родовой деятельности (2,1%), в то время как в группе сравнения - у 18,3% (и стало причиной оперативного родоразрешения у 5 женщин). Общая кровопотеря в I группе (с учетом операций кесарева сечения) была достоверно ниже, чем в группе сравнения (соответственно $0,344 \pm 0,28$ л и $0,434 \pm 0,35$ л). Осложнение родового акта травмами мягких родовых путей имело место в обследованных группах с одинаковой частотой (11,2%).

Осложнения послеродового периода были сравнительно редки и встречались с одинаковой частотой у родильниц обеих групп.

Гестационный возраст новорожденных в исследуемых группах достоверно не различался и находился в пределах от 37 до 42 недель, таким образом, все дети были доношенными. Массо-ростовые показатели новорожденных также не имели существенных различий (табл. 2). Средняя оценка по шкале Апгар в конце 1-й минуты и 5-й минуты жизни у детей основной группы была достоверно выше аналогичных показателей группы сравнения.

Изучение показателей энергетического обмена в смешанной пуповинной крови новорожденных показало, что при традиционном лечении гипоксии плода наблюдаются выраженные нарушения метаболического статуса, свидетельством чего является повышение концентрации молочной кислоты ($10,32 \pm 1,16$ ммоль/л) и лактат-пируватного соотношения ($35,6 \pm 2,4$ ед.). В группе с применением бемитила в антенатальном периоде эти показатели были достоверно более низкими (соответственно $5,71 \pm 1,55$ ммоль/л и $20,4 \pm 1,7$ ед.), что является доказательством положительного метаболического эффекта препарата, направленного на восстановление утилизации лактата в энергосинтезирующих реакциях.

Показатели ПОЛ и АОС у новорожденных, представленные в табл. 3, позволяют сделать вывод о снижении в основной группе избыточной пероксидации липидов на фоне повышения уровня G-SH и активности СОД.

Поражения ЦНС различной степени тяжести у новорожденных в группе с применением бемитила встречались реже, чем в группе сравнения (соответственно в 27,7% и в 43,3% случаев), и носили более легкий характер. Церебральная патология у новорожденных проявлялась клиникой гипоксически-ишемической энцефалопатии, которая характеризовалась (в зависимости от степени тяжести) различной неврологической симптоматикой. Соматические заболевания были выявлены у 12 (25,5%) детей основной группы, в группе с традиционной терапией - у 20 (33,3%) новорожденных.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что включение бемитила в комплекс лечебных мероприятий приво-

дит к определенной нормализации антиоксидантного статуса беременной, снижению интенсивности процессов свободнорадикального окисления липидов, улучшению показателей углеводного обмена. Однонаправленные изменения выявлены и у новорожденных основной группы. Полученные данные соответствуют современным представлениям о механизмах действия актопротекторов. Вероятно, бемитил оказывает антиоксидантное действие за счет увеличения активности антиоксидантных ферментов, которая, в свою очередь, опосредуется через усиление синтеза РНК и белка. Активация глюконеогенеза, роль которого в условиях гипоксии состоит в утилизации продуцируемой молочной кислоты и ресинтезе расходуемых углеводов, под воздействием бемитила подтверждает факт положительного влияния препарата на базальные процессы энергообразования. Таким образом, можно сделать вывод о патогенетической обоснованности включения бемитила в комплекс терапии хронической гипоксии плода.

Следствием оптимизации обменных процессов при включении бемитила в схему лечения гипоксии явилось достоверное улучшение функционального состояния плода и новорожденного, уменьшение частоты и степени тяжести гипоксически-ишемических энцефалопатий у детей, более благоприятное течение неонатального периода. Нормализация состояния плода позволила значительно сократить фетальные показания для оперативного родоразрешения и таким образом снизить этот показатель в 2,2 раза в сравнении с группой, получавшей общепринятое лечение.

Применение бемитила не оказало отрицательного влияния на течение родового акта и даже способствовало уменьшению частоты некоторых его ос-

ложнений (слабости родовой деятельности, кровотечений в родах и послеродовом периоде). Случаев непереносимости препарата и выраженных побочных эффектов не выявлено. На основании результатов клинической апробации можно сделать вывод, что при доношенных сроках беременности в комплексную терапию хронической гипоксии плода, обусловленной гестозом, целесообразно включение бемитила. Рекомендуются прием препарата в течение 5 дней в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.А. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. - СПб., 1995. - 120 С.
2. Айламазян Э.К. Антиоксиданты в комплексной терапии позднего токсикоза беременных и связанной с ним хронической гипоксии плода // Акуш. и гинекол. - 1991. - N 3. - С. 30-33.
3. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Перинатальная патология: истоки и пути снижения // Акуш. и гинекол. - 1994. - N 6. - С. 3-7.
4. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. Гипоксические перинатальные повреждения центральной нервной системы и пути их снижения // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. - 1995. - Т. 40, N 3. - С. 19-23.
5. Сидорова И.С., Макаров И.О. Акушерские факторы гипоксических повреждений плода и тактика родоразрешения // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. - Т. 40, 1995. - N 2. - С. 25-31.
6. Смирнов А.В. Механизмы действия актопротекторов - производных бензимидазола. // Фармакологическая коррекция утомления. - М., 1984. - С. 116-129.
7. Смирнов А.В. Бемитил: механизм действия и связанные с ним эффекты // Физиологически активные вещества. - 1993. - Вып. 25. - С. 5-9.
8. Marinari U.M., Traverso N., Maloberti G. et al. Free radicals and fetal pathology // J. Perinatal Med. - 1994. - Vol. 22. - Suppl. 1. - P. 39-42.
9. Mc Cormick M.C., Brooks-Gun J., Workman-Daniels K. The health and developmental status of low-birth-weight children at school age // JAMA. - 1993. - Vol. 4. - P. 23-28.
10. Yudkin P.L., Johnson A., Clover L.M., Murphy K.W. Clustering of perinatal markers of birth asphyxia and outcome at age five years // Br. J. Obstet. Gynaecol. - 1994. - Vol. 101. - P. 774-781.