

Опыт применения ангиопротекторов в терапии синдрома задержки роста плода

О. И. Клычева, А. Б. Хурасева

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Курск

РЕЗЮМЕ

Цель. Анализ фармакологической коррекции синдрома задержки роста плода с помощью монотерапии диосмином и дипиридамолом и сравнение их эффективности.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное и проспективное обследование 160 беременных с одноплодной беременностью в гестационном возрасте от 28 до 36 недель с подтвержденным диагнозом синдрома задержки роста плода 1-й или 2-й степени асимметричной формы. Был проведен расширенный сбор и анализ анамнеза, общеклиническое и акушерско-гинекологическое обследование, лабораторные и ультразвуковые методы. Новорожденных оценивали по шкале Апгар при рождении и через 5 минут. В раннем неонатальном периоде оценивали врожденные и преходящие патологические синдромы.

Результаты. В группе, где пациентки получали диосмин, не было выявлено ни одного случая плацентомегалии, отсутствовали застойные явления в межворсинчатом пространстве, что улучшило процессы микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Выявлено положительное влияние диосмина на внутриутробное состояние плода, которое реализуется в виде повышения его компенсаторных способностей по адаптации к хронической гипоксии в значительно большем проценте случаев по сравнению с дипиридамолом.

Вывод. Полученные данные демонстрируют разницу в фармакокинетике этих препаратов: диосмин одинаково улучшает как материнский, так и фетальный кровоток, что наиболее ценно при синдроме задержки роста плода, в то время как дипиридамолом влияет только на маточный кровоток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром задержки роста плода, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия, диосмин, дипиридамолом, ангиопротектор, ультразвуковое исследование, доплерометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Авторы выражают признательность коллегам за помощь.

Experience of use of angioprotectors in the therapy of fetal growth retardation syndrome

O. I. Klycheva, A. B. Khuraseva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

SUMMARY

Aim. The objective of our work was to analyze the pharmacological correction of fetal growth retardation syndrome by monotherapy with diosmin and dipyridamole, and to compare their effectiveness.

Materials and methods. A retrospective and prospective examination of 160 pregnant women with a single pregnancy at a gestational age of 28 to 36 weeks with a confirmed diagnosis of fetal growth retardation syndrome of 1 or 2 degrees of an asymmetric form was carried out. An extended collection and analysis of anamnesis, general clinical and obstetric-gynecological examination, laboratory and ultrasound methods were carried out. Newborns were assessed on the Apgar score at birth and 5 minutes later. In the early neonatal period, congenital and transient pathological syndromes were evaluated.

Results. In the group where patients received diosmin, not a single case of placentomegaly was detected, there were no congestion in the intervillous space, which improved microcirculation processes in the fetoplacental complex. A positive effect of diosmin on the intrauterine state of the fetus was revealed, which is realized in the form of an increase in its compensatory abilities to adapt to chronic hypoxia in a much larger percentage of cases compared to dipyridamole.

Conclusion. The data obtained demonstrate a difference in the pharmacokinetics of these drugs: diosmin equally improves both maternal and fetal blood flow, which is most valuable for fetal growth retardation syndrome, while dipyridamole affects only the uterine blood flow.

KEY WORDS: fetal growth retardation syndrome, fetoplacental insufficiency, hypoxia, diosmin, dipyridamole, angioprotector, ultrasound, Doppler.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest. The authors are grateful to their colleagues for their help.

Патологическое внутриутробное состояние плода, представляющее собой снижение темпов роста относительно гестационной нормы, из-за недостаточного поступления питательных веществ и кислорода – синдром задержки роста плода (СЗРП). Частота встречаемости этого синдрома неуклонно прогрессирует и в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди причин перинатальной заболеваемости и смертности. Медленное внутриутробное формирование плода в дальнейшем приводит к отставанию в психическом и соматическом развитии ребенка. Лечение и адаптация таких детей

включает в себя сложные дорогостоящие мероприятия по поддержанию основных параметров их здоровья и социализации [1–3].

Вопрос лечения и профилактики СЗРП остается актуальным, несмотря на то что многие ученые и практики не одно десятилетие активно работают в этой области. Одной из сторон этой проблемы является влияние препаратов, применяемых в терапевтических целях, на формирование плода. Проведенный статистический анализ показал, что 91% беременных женщин получали определенные препараты в разном гестационном возрасте плода [4–6].

В клинической фармакологии представлена группа препаратов, способных улучшить маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровоток, нормализовать реологические и коагуляционные показатели крови, повысить тонус сосудистых стенок, – ангиопротекторы, которые активно используются в повседневной работе акушерами и гинекологами. Также эти препараты обладают общей спазмолитической активностью, способностью расширять сосуды и улучшать процессы микроциркуляции. Препараты из группы ангиопротекторов по происхождению подразделяются на две основные группы: растительного и синтетического происхождения. Растительные препараты являются наиболее безопасными и практически не имеют побочных эффектов, за исключением индивидуальной непереносимости, чем их синтетические аналоги [7, 8].

В акушерской практике с успехом применяется один из таких препаратов – высокоочищенный диосмин, который прошел специальную коагрегационную обработку для повышения биологической доступности и фармакоэффективности в отношении сосудов. Диосмин снижает степень проницаемости сосудистой стенки, подавляет выработку свободных радикалов, тромбксана и простагландинов, участвующих в тромбозе, и обладает противовоспалительными свойствами. Применение разрешено во время беременности, поскольку экспериментальные и клинические исследования не показали эмбриотоксического, мутагенного и тератогенного действия. Высокая степень очистки от промежуточных продуктов обеспечивает минимизацию и крайне редкое возникновение побочных эффектов терапии [2, 8].

Другим представителем ангиопротекторов, разрешенных к применению беременными женщинами, является дипиридамо́л. Основным фармакологическим эффектом является улучшение процессов микроциркуляции за счет снижения проницаемости стенки кровеносного сосуда и увеличения скорости метаболизма в нем. Также этот препарат снижает вязкость крови, предотвращает прилипание тромбоцитов и других клеток крови к эндотелию. Дипиридамо́л оказывает профилактическое действие при ишемии и гипоксии тканей, обладая сосудорасширяющей активностью [9].

Целью работы является анализ фармакологической коррекции синдрома задержки роста плода путем монотерапии диосмином и дипиридамо́лом и сравнение их эффективности.

Материалы и методы исследования

Было проведено ретроспективное и проспективное обследование 160 беременных женщин. Критериями включения пациенток в исследование были: одноплодная беременность в гестационном возрасте от 28 до 36 недель, подтвержденный диагноз хронической фетоплацентарной недостаточности, наличие СЗРП 1-й и 2-й степени и асимметричная форма задержки роста плода. Критерии исключения: многоплодная беременность, синдром задержки роста плода 3-й степени, симметричная

форма задержки роста плода, экстрагенитальная патология у беременной женщины на стадии декомпенсации, диагностированные пороки развития плода.

Пациенты были случайным образом разделены на две клинические группы. После получения добровольного информированного согласия на участие в исследовании беременные женщины из I группы (80 человек) диосмин принимали внутрь по 1 таблетке (600 мг) один раз в день утром перед едой в течение 4 недель; во II группе (80 человек) – дипиридамо́л по 1 таблетке (25 мг) 3 раза в день в течение 4 недель.

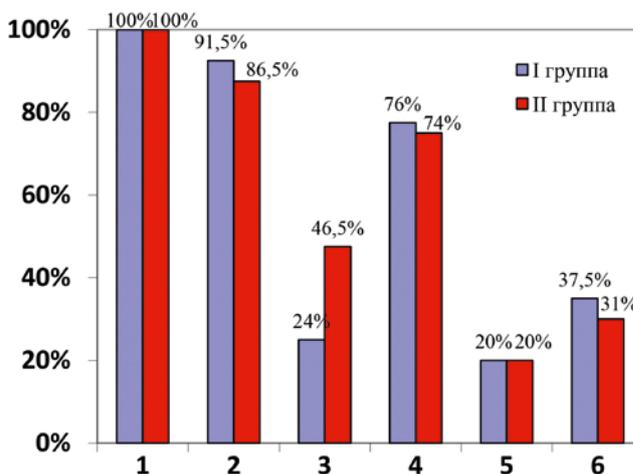
Статистическая методология включала параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (t-критерий Уилкоксона) методы, которые использовались для расчета количественных изменений, произошедших в одной группе до и после лечения. Значимость различий между группами оценивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. Полученные результаты были выражены в виде среднего арифметического (M) \pm ошибка среднего (m). Критерий значимости $p < 0,05$ считался статистически значимым для всех показателей.

Результаты и их обсуждение

Беременные женщины, принявшие участие в исследовании, составляли 77% от среднего репродуктивного возраста (23–29 лет). Доля молодых первородящих в I группе составила 11%, во II группе – 12%. Возрастных первородящих в I группе 17,5%, во II группе – 10%. Полученные данные согласуются с литературными данными. Так, группа ученых во главе с Продановой Е. В. в 2011 году в своем исследовании получила те же возрастные группы женщин [8].

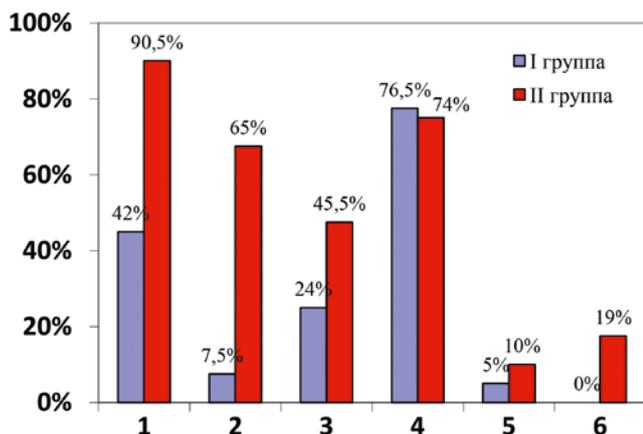
На основании анализа данных анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статуса пациенток исследуемые группы можно считать сопоставимыми друг с другом.

Всем пациентам в течение 28–36 недель беременности было проведено ультразвуковое исследование с интервалом в семь дней для оценки состояния фетоплацентарного комплекса. Первое исследование было проведено при поступлении в больницу (рис. 1). Оценивалось состояние



Примечание: 1 – синдром задержки развития плода; 2 – расширение межворсинчатого пространства; 3 – кальциноз плаценты; 4 – преждевременное созревание плаценты; 5 – гипоплазия плаценты; 6 – плацентомегалия.

Рисунок 1. Ультразвуковое обследование беременных женщин при поступлении в стационар



Примечание: 1 – синдром задержки развития плода; 2 – расширение межворсинчатого пространства; 3 – кальциноз плаценты; 4 – преждевременное созревание плаценты; 5 – гипоплазия плаценты; 6 – плацентомегалия.

Рисунок 2. Ультразвуковое обследование беременных женщин после терапии

плода, плаценты, околоплодных вод. Второе и последующие ультразвуковые исследования проводились каждые семь дней с целью динамического мониторинга состояния плода, плаценты и околоплодных вод на фоне фармакологической коррекции.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод, что пациентки сравниваемых исследуемых групп сопоставимы друг с другом по выявленным особенностям ультразвуковой диагностики состояния фетоплацентарного комплекса. Логутова Л. С., Петрухин В. А. и др. в 2010 году у всех пациенток, включенных в исследование, диагностировали расширение межворсинчатого пространства с реологическими нарушениями в нем, преждевременное старение и кальцификацию плаценты [3].

На рисунке 2 показаны результаты четвертого ультразвукового исследования, проведенного сразу после завершения фармакологической коррекции СЗРП диосмином в I группе и дипиридамолом во II группе.

Анализ полученных результатов позволил выявить положительную динамику в обеих исследуемых группах. Однако значительно лучшие результаты были получены в группе I ($p < 0,05$). У пациенток, получавших диосмин, не было выявлено ни одного случая плацентомегалии, не было застойных явлений в межворсинчатом пространстве, что улучшило процессы микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Нормализация основных фетометрических параметров также была диагностирована в значительно более высокой частоте случаев в группе I ($p < 0,05$).

Допплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока проводилась всем беременным женщинам при поступлении в больницу для постановки правильного диагноза, а затем каждые семь дней, чтобы динамически отслеживать изменения кровотока в артериях матки, пуповины и плода. При первом ультразвуковом исследовании было диагностировано увеличение индекса сопротивления артерий матки и пуповины, что свидетельствует о нарушениях кровотока в фетоплацентарном комплексе. Можно говорить о внутриутробной

гипоксии плода и возможности развития СЗРП в ситуации повышения индекса сопротивления маточных артерий с обеих сторон.

При фетоплацентарной недостаточности наблюдается повышение индекса сопротивления пупочной артерии, что свидетельствует о снижении компенсаторно-приспособительных механизмов внутриутробной жизни плода. На этой стадии имеет место внутриутробная гипоксия плода, которая будет неуклонно прогрессировать без соответствующего лечения. В ходе своего исследования Проданова Е. В. и соавторы при первой доплерометрии фетоплацентарной системы у 100 % пациенток выявили нарушения гемодинамики IA, IB и II степеней, что совпадает с результатами нашей работы [8]. По данным Логутовой Л. С. и др., все плоды с СЗРП имели повышенный индекс сосудистого сопротивления пуповины до начала лечения, что совпадает с результатами нашей работы [3].

Также для оценки внутриутробного состояния плода через 30 недель использовалась антенатальная кардиотокография. Нестрессовый тест считался положительным, если были зафиксированы два или более ускорения с амплитудой не менее 15 ударов в минуту через 40 минут наблюдения. По данным кардиотокографии, плоды пациенток групп сравнения на фоне гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодно-плацентарного кровотока в 100 % находятся в состоянии хронической внутриутробной гипоксии. После проведенного лечения была зарегистрирована положительная динамика в обеих группах, но в I группе это было зафиксировано в значительно более высоком проценте случаев ($p < 0,05$). Диосмин с доказанной надежностью улучшает компенсаторно-приспособительные механизмы плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Физиологические роды были у 57 % женщин в I группе, у 39,5 % – во II группе. Преждевременные роды составили 12 % случаев в I группе, 29 % – во II группе. Своевременные роды были у 88 % женщин в I группе, у 71 % – во II группе. Средний срок родов в I группе составил $37,5 \pm 0,5$ нед., во II группе – $35,8 \pm 0,7$ нед. Так, в результатах своего исследования Логутова Л. С. и др. сообщают о 37 % вагинальных родов, остальные женщины были доставлены абдоминальным путем в плановом и экстренном порядке. Показаниями к экстренному кесареву сечению были прогрессирующая форма фетоплацентарной недостаточности и острая внутриутробная гипоксия плода [3].

Анализ фетометрических параметров ребенка на момент рождения показал особенности, представленные в таблице.

В I группе сразу после родов 12 % новорожденных были переведены в отделение интенсивной терапии, во II группе перевод в отделение интенсивной терапии потребовался 39,2 % детей. Все остальные дети сразу после рождения были переведены в удовлетворительном состоянии, чтобы остаться с матерью, и им не потребовалась реанимация. Анализ структуры перинатальной заболеваемости показал, что большинство детей страдают

ишемией головного мозга. Это наглядная демонстрация ситуации, при которой хроническая внутриутробная гипоксия плода не была компенсирована во время беременности, а гипоксическое повреждение центральной нервной системы плода сформировалось во время родов.

Результаты, полученные в ходе данного исследования, демонстрируют увеличение компенсаторных способностей плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии в значительно большем проценте случаев после фармакологической коррекции диосмином. Это, в свою очередь, положительно сказывается на перинатальных исходах, рождении детей с большим весоростовым индексом и индексом здоровья.

Заключение

Таким образом, согласно результатам исследования, положительная динамика прослеживается у пациентов, принимающих диосмин, который улучшает гемодинамические процессы в системе «мать–плацента–плод», в равной степени улучшая кровоток в артериях матки и пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода с доказанной надежностью. Другим не менее важным клиническим эффектом этого препарата является устранение венозного застоя в межворсинчатом пространстве фетоплацентарной системы и, как следствие, увеличение доставки кислорода и питательных веществ к плоду с последующим усилением его компенсаторно-приспособительных реакций.

Список литературы

1. Дегтярева Е. А., Захарова О. А., Куфа М. А. и др. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 6. С. 37–45. doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45

Параметр	Вес, г	Рост, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	Оценка по шкале Апгар: 1 мин.; 5 мин.
I группа (n=80)	2678,23±210,52	49,60±3,52	33,13±2,01	31,23±2,12	7,50±0,58 8,20±0,64
II группа (n=80)	2056,74±175,42	41,62±3,42	27,15±2,01	26,72±2,11	6,95±0,54 7,65±0,63
p	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05	p ₁₋₂ <0,05 p ₁₋₂ <0,05

2. Клычева О. И., Хурасева А. Б. Сравнительный анализ фармакологической эффективности ангиопротекторных препаратов в терапии синдрома задержки роста плода // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2017. № 3. С. 43–48. doi: 10.21626/vestnik/2017-3/07
3. Логутова Л. С., Петрухин В. А., Ахвледиани К. Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 7, № 2. С. 45–50.
4. Горюнова А. Г., Симонова М. С., Мурашко А. В. Синдром задержки роста плода и адаптация плаценты // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2016. Т. 3, № 2. С. 76–80. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80
5. Стриженко Е. А., Гудков И. В., Стречунский Л. С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.
6. Сухих Г. Т. Проблема фармакотерапии во время беременности // Федеральный справочник. Социальное развитие и демография. 2011. С. 253–256.
7. Бикметова Е. С., Тришкин А. Г., Артымук Н. В. Задержка роста плода. Частота, факторы риска // Мать и дитя в Кузбассе. 2012. Т. 1, № 1. С. 27–31.
8. Проданова Е. В., Рогожина И. Е., Чехонацкая М. Л. и др. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, № 2. С. 79–82.
9. Соколова Т. М., Маринкин И. О., Кулешов В. М. и др. Опыт применения дипиридамола в группе беременных высокого риска возникновения перинатальной патологии // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 98–100. doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-98-100

References

1. Degtyareva E. A., Zakharova O. A., Kufa M. A. et al. The efficacy of prognosis and early diagnostics of fetal growth retardation. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Peditrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018;63(6):37–45 (in Russ.). doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
2. Klycheva O. I., Khuraseva A. B. Comparative analysis of pharmacological efficacy of angioprotective agents in the treatment of fetal growth retardation syndrome. Kursk Scientific and Practical Bulletin «Man and His Health». 2017;3(3):43–48 (in Russ.). doi: 10.21626/vestnik/2017-3/07
3. Logutova L. S., Petrukhin V. A., Akhvediani K. N. et al. E'ffektivnost' angioprotektorov pri lechenii beremenny'x s placental'noy nedostatochnost'yu. Rossijskiy Vestnik Akushera-Ginekologa. 2010;7(2):45–50 (in Russ.).
4. Goryunova A. G., Simonova M. S., Murashko A. V. Fetal growth retardation syndrome and adaptation of placenta. V. F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2016;3(2):76–80 (in Russ.). doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80
5. Strizhenok E. A., Gudkov I. V., Strachunskii L. S. Primenenie lekarstvenny'x sredstv pri beremennosti: rezul'taty mnogocentrovogo farmakoe'pidemiologicheskogo issledovaniya. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2007;9(2):162–175 (in Russ.).
6. Sukhikh G. T. Problema farmakoterapii vo vremya beremennosti. Federal'ny'j spravochnik. Social'noe razvitie i demografiya. 2011:253–256 (in Russ.).
7. Bikmetova E. S., Trishkin A. G., Artyumuk N. V. Zaderzhka rosta ploda. Chastota, faktory` riska. Mat` i ditya v Kuzbasse. 2012;1(1):27–31 (in Russ.).
8. Prodanova E. V., Rogozhina I. E., Chekhonatskaya M. L. et al. Sravnitel'naya dopplerometricheskaya ocenka e'ffektivnosti terapii beremenny'x s fetoplacental'noy nedostatochnost'yu. Rossijskiy Vestnik Akushera-Ginekologa. 2011;11(2):79–82 (in Russ.).
9. Sokolova T. M., Marinkin I. O., Kuleshov V. M. et al. Opy't primeneniya dipiridamola v gruppe beremenny'x vy'sokogo riska vozniknoveniya perinatal'noj patologii. Medical Council. 2018;7:98–100 (in Russ.). doi: 10.21518/2079-701X-2018-7-98-100

Статья поступила / Received 22.07
Получена после рецензирования / Revised 29.07
Принята в печать / Accepted 01.08

Сведения об авторах

Клычева Ольга Игоревна, к. м. н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии. SPIN: 1318–8058. ORCID: 0000-0002-1543-3277. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Хурасева Анна Борисовна, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ИНО. SPIN: 5905–9909. ORCID: 0000-0001-8670-4516. E-mail: anna_mail@bk.ru

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России»

Автор для переписки: Клычева Ольга Игоревна. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

About authors

Klycheva Olga I., PhD, assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology. SPIN: 1318–8058. ORCID: 0000-0002-1543-3277. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Khuraseva Anna B., MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology. SPIN: 5905–9909. ORCID: 0000-0001-8670-4516. E-mail: anna_mail@bk.ru

Kursk State Medical University, Russia

Corresponding author: Klycheva Olga I. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru

Для цитирования: Клычева О. И., Хурасева А. Б. Опыт применения ангиопротекторов в терапии синдрома задержки роста плода. Медицинский алфавит. 2022; (24): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-16-19>.

For citation: Klycheva O. I., Khuraseva A. B. Experience of use of angioprotectors in the therapy of fetal growth retardation syndrome. Medical alphabet. 2022; (24): 16–19. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-24-16-19>.