

Задержка роста плода: современный взгляд на фармакологическую коррекцию

О. И. Клычева, А. Б. Хурасева

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Сравнительный анализ эффективности фармакологической коррекции задержки роста плода монотерапией диосмином и дипиридамолом.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное и проспективное обследование 160 беременных женщин с одноплодной беременностью на сроке гестации от 28 до 36 недель с подтвержденным диагнозом задержки роста плода. Проведены расширенный сбор и анализ анамнеза, общеклинический и акушерско-гинекологический осмотр, лабораторные и ультразвуковые исследования. Новорожденных оценивали по шкале Апгар при рождении и через 5 мин. В раннем неонатальном периоде оценивали врожденные и приходящие патологические синдромы.

Результаты. У пациенток, получавших диосмин, достигнуто снижение индекса резистентности правой и левой маточных артерий до $0,42 \pm 0,002$ и $0,45 \pm 0,002$ соответственно и для артерии пуповины до $0,52 \pm 0,02$, что достоверно ниже, чем в группе пациенток, принимавших дипиридамолом. Выявлено положительное влияние диосмина на внутриутробное состояние плода, реализующееся в виде увеличения его компенсаторных способностей для адаптации к хронической гипоксии достоверно в большем проценте случаев по сравнению с дипиридамолом.

Заключение. Полученные данные демонстрируют различие в фармакокинетике этих препаратов: диосмин улучшает кровоток как в организме матери, так и плода, что наиболее ценно при терапии задержки роста плода, тогда как дипиридамолом оказывает влияние только на маточный кровоток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: задержка роста плода, диосмин, дипиридамолом, ангиопротектор, фетоплацентарная система, микроциркуляция, ультразвуковое исследование, доплерометрия.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Fetal growth retardation: modern view on pharmacological correction

O. I. Klycheva, A. B. Khuraseva

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

SUMMARY

Purpose. Comparative analysis of the effectiveness of pharmacological correction of fetal growth retardation using monotherapy with diosmin and dipyridamole.

Materials and methods. A retrospective and prospective examination of 160 pregnant women with a singleton pregnancy at a gestational age of 28 to 36 weeks with a confirmed diagnosis of fetal growth restriction was conducted. An extensive collection and analysis of anamnesis, general clinical and obstetric-gynecological examination, laboratory and ultrasound methods were carried out. Newborns were assessed using Apgar scores at birth and 5 min later. In the early neonatal period, congenital and incident pathological syndromes were assessed.

Results. In patients receiving diosmin, a decrease in the resistance index of the right and left uterine arteries was achieved to 0.42 ± 0.002 and 0.45 ± 0.002 , respectively, and for the umbilical cord artery to 0.52 ± 0.02 , which is significantly lower than in the group of patients taking dipyridamole. 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 significantly higher percentage of cases compared to dipyridamole.

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

KEYWORDS: fetal growth restriction, diosmin, dipyridamole, angioprotector, fetoplacental system, microcirculation, ultrasound, Doppler.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest to disclose in connection with the publication of this article.

Задержка роста плода – это патологическое состояние, которое проявляется в уменьшении темпов развития плода по сравнению с гестационной нормой. Это происходит из-за недостатка питательных веществ и кислорода, что делает эту проблему одной из ведущих причин заболеваемости и смертности новорожденных. Замедленное развитие плода в утробе приводит к задержке как физического, так и умственного развития ребенка. Для лечения и адаптации таких детей необходимы сложные и дорогостоящие мероприятия, направленные на поддержание здоровья и социализацию [1–3].

Вопрос лечения и профилактики задержки роста плода остается актуальным, несмотря на многолетние исследования ученых и практикующих врачей, в том числе

с использованием лекарственных препаратов. Согласно проведенному анализу, 92 % беременных женщин принимали различные лекарственные препараты на разных сроках беременности [4–6].

В этом контексте рассматриваются лекарственные препараты, которые могут улучшить кровообращение в системе «мать–плацента–плод», нормализовать свойства крови, а также повысить тонус сосудистых стенок, – ангиопротекторы, широко применяемые акушерами-гинекологами. Эти препараты также обладают способностью улучшать процессы микроциркуляции. Ангиопротекторы делятся на две основные группы: растительного и синтетического происхождения. Препараты

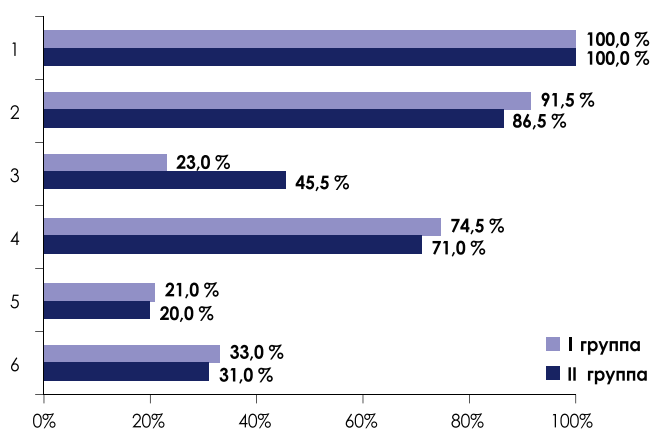


Рисунок 1. Результаты УЗИ пациенток групп исследования при поступлении в стационар

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

растительного происхождения являются безопасными и практически не имеют побочных эффектов, за исключением случаев индивидуальной непереносимости [7, 8].

Одним из препаратов, который успешно применяется в акушерской практике в России с 2006 года, является диосмин высокой степени очистки (препарат Флебодиа 600, Лаборатории Иннотера, Франция). Источник для получения диосмина – растительное сырье (кожура зеленого апельсина). Диосмин снижает проницаемость капилляров, подавляет образование свободных радикалов, а также обладает противовоспалительными свойствами, в частности уменьшает высвобождение провоспалительного цитокина IL-8, уменьшает расширение капилляров при воспалении [10, 11]. Также следует отметить, что диосмин можно применять во время беременности, так как экспериментальные и клинические исследования не выявили никаких эмбриотоксических, мутагенных или тератогенных действий. Благодаря высокой степени очистки от промежуточных продуктов побочные эффекты от терапии данным препаратом весьма редки и минимизируются [2, 8]. Стоит отметить, что одним из показаний к применению препаратов, содержащих только очищенный диосмин, является дополнительное лечение при нарушениях микроциркуляции. Микроциркуляция страдает при расстройствах гемодинамики в системе «женщина–плацента–плод», что делает возможным применение диосмина в комплексном лечении соответствующих нарушений кровообращения при беременности.

В качестве другого представителя ангиопротекторов, который разрешен для использования у беременных женщин, можно выделить дипиридамолом. Его основной фармакологический эффект заключается в улучшении процессов микроциркуляции путем снижения проницаемости стенок кровеносных сосудов и увеличения скорости метаболизма в них. Дипиридамолом также уменьшает вязкость крови и предотвращает адгезию тромбоцитов и других клеток крови к эндотелию. Благодаря своей вазодилатационной активности он оказывает профилактический эффект в отношении ишемии и гипоксии тканей [9].

Цель данного исследования заключается в сравнительном анализе эффективности фармакологической коррекции задержки роста плода при использовании монотерапии диосмином и дипиридамолом.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное и проспективное исследование с участием 160 беременных женщин для изучения фармакологической эффективности медицинских препаратов, разрешенных Министерством здравоохранения РФ. Для осуществления данного исследования мы получили разрешение от регионального Этического комитета при ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Участницы исследования были случайно распределены на две клинические группы. После получения добровольного информированного согласия беременные из первой группы (n=80) принимали диосмин (Флебодиа 600, Лаборатории Иннотера, Франция) перорально по 600 мг один раз в сутки утром перед едой в течение 4 недель, в то время как вторая группа (n=80) принимала дипиридамолом по 25 мг 3 раза в день в течение 4 недель.

Статистическая методология включала параметрический (критерий Стьюдента) и непараметрический (критерий Уилкоксона) методы, которые использовались для расчета количественных изменений, произошедших в одной группе до и после лечения. Оценка достоверности различий между группами проводилась с помощью критерия Манна – Уитни. Полученные результаты выражались в форме среднего арифметического (M) ± ошибка среднего (m). Статистически значимым считался критерий достоверности $p > 0,05$ для всех показателей.

Результаты и их обсуждение

В процессе проведения исследования принимали участие беременные женщины, чей возраст находился в среднем репродуктивном диапазоне (21–28 лет), и их количество составляло 77,0%. В первой группе было замечено, что доля молодых первородящих составила 12,0%, а во второй группе – 14,0%. Также выяснилось, что доля женщин, рожавших в более зрелом возрасте, составляла 14,5 и 11,0% соответственно. Интересно отметить, что в своем исследовании в 2011 году группа ученых, возглавляемая Продановой Е. В., также получила аналогичные возрастные группы женщин [8].

Сравнивая данные анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статусов пациенток, можно сделать вывод о сопоставимости групп между собой ($p > 0,05$) по всем сравниваемым параметрам.

Всем пациенткам, находящимся на 28–36-й неделе беременности, регулярно выполняли ультразвуковое исследование (УЗИ) с семидневным интервалом для оценки состояния фетоплацентарного комплекса. Согласно клиническому протоколу, первое исследование было выполнено при поступлении в стационар. Мы оценивали внутриутробное состояние плода, плаценты и околоплодных вод (рис. 1). Каждые последующие семь дней мы повторяли УЗИ с целью динамического контроля за состоянием плода, плаценты и околоплодных вод в связи с фармакологической коррекцией.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о сопоставимости пациенток из исследуемых групп по выявленным особенностям ультразвуковой диагностики состояния фетоплацентарного комплекса. В работе Логутовой Л. С., Петрухина В. А. и соавт. в 2010 году у всех пациенток, включенных в исследование, было обнаружено расширение межворсинчатого пространства с реологическими нарушениями, преждевременное старение и кальциноз плаценты [3].

Рисунок 2 демонстрирует результаты четвертого ультразвукового исследования, проведенного сразу после завершения фармакологической коррекции с диосмином в I группе и дипиридамолом во II группе.

В результате проведенного анализа была отмечена положительная динамика в обеих группах исследования. Однако значимые результаты были получены в группе I ($p < 0,05$). У пациенток, получавших диосмин, не было выявлено случаев плацентомегалии и также отсутствовали застойные явления в межворсинчатом пространстве, что привело к улучшению процессов микроциркуляции в фетоплацентарном комплексе. Была диагностирована нормализация основных фетометрических показателей в значительно большей частоте случаев в группе I ($p < 0,05$).

Допплерометрия маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотоков была проведена всем беременным женщинам при поступлении в стационар для постановки корректного диагноза, а затем каждые семь дней для динамического наблюдения за изменениями кровотока в артериях матки, пуповины и плода. При первом ультразвуковом исследовании было выявлено увеличение индекса резистентности артерий матки и пуповины, что указывает на нарушения кровотока в фетоплацентарном комплексе. В случае повышения индекса резистентности маточных артерий с обеих сторон можно говорить о внутриутробной гипоксии плода и возможности формирования ЗРП.

При фетоплацентарной недостаточности наблюдается увеличение индекса резистентности артерии пуповины, что указывает на снижение компенсаторно-приспособительных механизмов жизнедеятельности плода. На этом этапе развивается внутриутробная гипоксия плода, которая будет прогрессировать без соответствующего лечения. В работе Продановой Е. В. и соавт. при первом доплерометрическом исследовании фетоплацентарной системы у всех пациенток были обнаружены гемодинамические нарушения, что соответствует результатам нашей работы [8]. Согласно данным Логутовой Л. С. и соавт., у всех плодов с задержкой роста до начала лечения наблюдалось повышение индекса резистентности сосудов пуповины, что совпадает с результатами нашего исследования [3].

Для оценки внутриутробного состояния плода после 30 недель использовалась антенатальная кардиотокография.

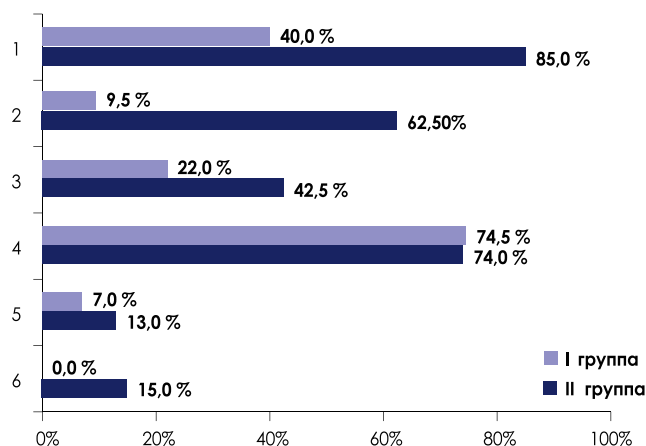


Рисунок 2. Результаты УЗИ пациенток групп исследования после фармакологической коррекции

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

Нестрессовый тест считался положительным, если в течение 40 мин. наблюдения было зарегистрировано две или более акцелерации амплитудой не менее 15 ударов в минуту. По данным кардиотокографии плоды пациенток из групп сравнения на фоне гемодинамических нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков находились в состоянии хронической внутриутробной гипоксии в 100% случаев.

По завершении курса терапии в обеих группах наблюдается положительная динамика, однако в первой группе эта динамика встречается в значительно большем процентном соотношении ($p < 0,05$). Использование диосмина статистически значимо способствует улучшению компенсаторно-приспособительных механизмов плода в условиях хронической внутриутробной гипоксии.

Физиологические роды в первой группе были у 52% женщин, во второй группе – у 41,5%. Преждевременные роды составили 17% случаев в первой группе и 31% во второй группе. Своевременные роды произошли у 83% женщин в первой группе и 69% во второй группе. Средний срок родоразрешения составил $37,5 \pm 0,5$ недель в первой группе и $35,8 \pm 0,5$ недель во второй группе. В сравнении с литературными данными Логутова Л. С. и соавт. в результате своей исследовательской работы зафиксировали естественные роды лишь у 37% женщин, остальные прошли кесарево сечение по плановому или экстренному показанию. Показаниями к экстренному кесареву сечению были прогрессирующая форма фетоплацентарной недостаточности и острая внутриутробная гипоксия плода [3].

Анализ фетометрических показателей ребенка на момент рождения показал следующие особенности, представленные в табл. 1.

Таблица 1
Сравнительный анализ фетометрических показателей ребенка при рождении

Параметр	Вес при рождении, г	Рост при рождении, см	Окружность головы, см	Окружность грудной клетки, см	Оценка по шкале Апгар: при рождении и через 5 мин.
I группа (n=40), M±m	2635,55±205,5	47,70±3,8	32,05±2,6	30,03±2,4	7,50±0,5 8,20±0,5
II группа (n=40), M±m	2080,75±180,4	41,58±3,4	28,45±2,5	25,10±2,3	6,25±0,5 7,65±0,5
p	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$

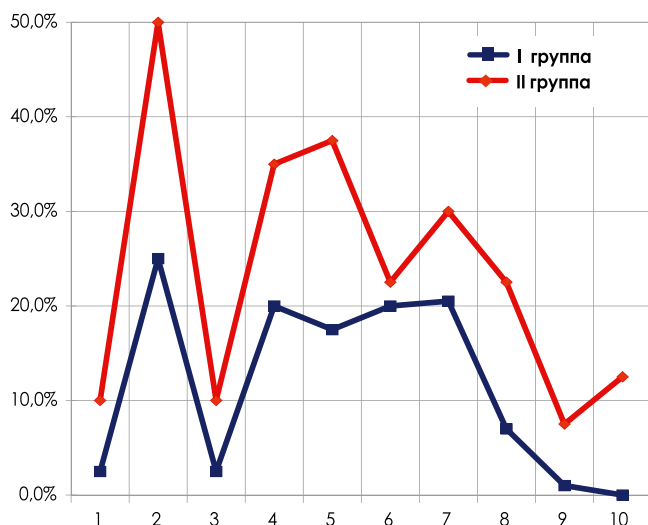


Рисунок 3. Структура заболеваемости новорожденных

Примечание. 1 – интранатальная асфиксия; 2 – церебральная ишемия I степени; 3 – гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы; 4 – синдром дыхательных расстройств; 5 – внутриутробное инфицирование неясной этиологии; 6 – фетальный тип кровообращения; 7 – физиологическая желтуха; 8 – конъюгационная желтуха; 9 – синдром двигательных нарушений; 10 – отечный синдром.

После родоразрешения в I группе 13% новорожденных были отправлены в отделение реанимации и интенсивной терапии. Во II группе этот процент составил 42,5%. Остальные дети были сразу после рождения переведены в удовлетворительное состояние и размещены с матерью без необходимости проведения реанимационных процедур.

Анализ структуры заболеваемости новорожденных показал, что большая часть детей страдает от церебральной ишемии (рис. 3). Это является наглядным доказательством того, что хроническая внутриутробная гипоксия плода не была компенсирована во время беременности, а в момент рождения произошло повреждение центральной нервной системы плода вследствие гипоксии.

Результаты нашего исследования показали, что фармакологическая коррекция диосмином значительно повышает компенсаторные возможности плода при хронической внутриутробной гипоксии. Это благотворно сказывается на исходах перинатального периода, приводя к рождению детей с более высоким показателем массы и роста, а также индексом здоровья.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что результаты нашего исследования свидетельствуют о положительной динамике у пациенток, принимавших диосмин. Этот

препарат улучшает гемодинамические процессы в системе «мать–плацента–плод», одинаково благотворно влияя на кровоток в артериях матки и пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода. Другой важный клинический эффект данного препарата – устранение венозного застоя в системе фетоплацентарного пространства, что способствует лучшей поставке кислорода и питательных веществ плоду, повышая его компенсаторные реакции.

Список литературы / References

- 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.
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 Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2018; 63 (6): 37–45. (In Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
- 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.
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): 43–48. (In Russ.). DOI: 10.21626/vestnik2017-3/07
- Логутова Л.С., Петрухин В.А., Ахведиани К.Н. и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. Т. 7, № 2. С. 45–50.
Logutova L.S., Petrukhin V.A., Akhvediani K.N. et al. Efficacy of angioprotectors in the treatment of pregnant women with placental insufficiency. Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecology. 2010; 7 (2): 45–50. (In Russ.).
- 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.
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
- Стриженко Е.А., Гудков И.В., Строчунский Л.С. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007. Т. 9, № 2. С. 162–175.
Strizhenok E.A., Gudkov I.V., Strachunskiy L.S. Use of drugs during pregnancy: results of a multicenter pharmacoepidemiological study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2007; 9 (2): 162–175. (In Russ.).
- Сухих Г.Т. Проблема фармакотерапии во время беременности. Федеральный справочник. Социальное развитие и демография. 2011. С. 253–256.
Sukhikh G.T. The problem of pharmacotherapy during pregnancy. Federal directory. Social development and demography. 2011: 253–256. (In Russ.).
- 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.
Bikmetova E.S., Trishkin A.G., Artymuk N.V. Fetal growth retardation. Frequency, risk factors. Mother and child in Kuzbass. 2012; 1 (1): 27–31. (In Russ.).
- Продацнова Е.В., Порожина И.Е., Чехонацкая М.А. и др. Сравнительная доплерометрическая оценка эффективности терапии беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011. Т. 11, № 2. С. 79–82.
Prodanova E.V., Rogozhina I.E., Chekhonatskaya M.A. et al. Comparative Doppler assessment of the effectiveness of therapy for pregnant women with fetoplacental insufficiency. Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecology. 2011; 11 (2): 79–82. (In Russ.).
- 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.
Sokolova T.M., Marinkin I.O., Kuleshov V.M. et al. Experience with the use of dipyridamole in a group of pregnant women at high risk of perinatal pathology. Medical Council. 2018; 7: 98–100. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-98-100
- Boisnic S., Branchet M.-C., Gouhier-Kodas C., Verriere F., Jabbour V. Anti-inflammatory and antiradical effects of a 2% diosmin cream in a human skin organ culture as model. J Cosmet Dermatol. 2018; 17:848–854. https://doi.org/10.1111/jocd.12778
- Boisnic S., Branchet M.-C., Quic-Salomon B., Doan J., Delva C., Gendron C. Anti-Inflammatory and Antioxidant Effects of Diosmin-3-O-D-Glucuronide, the Main Metabolite of Diosmin: Evidence from Ex Vivo Human Skin Models. Molecules 2023; 28: 5591. https://doi.org/10.3390/molecules28145591

Статья поступила / Received 27.09.2024

Получена после рецензирования / Revised 16.10.2024

Принята в печать / Accepted 14.01.2025

Сведения об авторах

Клычева Ольга Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru. SPIN: 1318–8058. Researcher ID: AAB-6381–2020. ORCID: 0000-0002-1543-3277

Хурасева Анна Борисовна, д.м.н., проф. кафедры акушерства и гинекологии. E-mail: anna_mail@bk.ru. SPIN: 5905–9909. Researcher ID: AAB-6828–2020. ORCID: 0000-0001-8670-4516

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

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

About authors

Klycheva Olga I., PhD Med, assistant of Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: lyolya.klichiova@yandex.ru. SPIN: 1318–8058. Researcher ID: AAB-6381–2020. ORCID ID: 0000-0002-1543-3277

Khuraseva Anna B., DM Sci (habil.), professor at Dept of Obstetrics and Gynecology. E-mail: anna_mail@bk.ru. SPIN: 5905–9909. Researcher ID: AAB-6828–2020. ORCID ID: 0000-0001-8670-4516

Kursk State Medical University, Kursk, Russia

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

Для цитирования: Клычева О.И., Хурасева А.Б. Задержка роста плода: современный взгляд на фармакологическую коррекцию. Медицинский алфавит. 2025; (7): 7–10. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-7-10

For citation: Klycheva O.I., Khuraseva A.B. Fetal growthretardation: modern view on pharmacological correction. Medical alphabet. 2025; (7): 7–10. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-7-7-10

