

# Комплексное лечение плацентарной недостаточности с включением ангиопротектора диосмина

Ю.В. Тезиков

Самарский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №1

Аспирантский вестник Поволжья, № 1-2, 2011

Проведена клиническая апробация применения для лечения плацентарной недостаточности ангиопротектора Флебодиа 600 (диосмин). В исследование были включены 122 беременные с плацентарной недостаточностью, из них 62 беременные в дополнение к базисной терапии получали Флебодиа 600 по 2 таблетки в сутки (1200 мг диосмина) в течение месяца. Контроль результативности лечения осуществляли клиническими, ультразвуковыми, иммунологическими, биохимическими, морфологическими методами исследования. При применении диосмина отмечено достоверное улучшение плодово-плацентарного кровотока, нормализация процессов запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации, энергообеспечения и компенсаторных реакций в плаценте, что способствует рождению детей с лучшими морфофункциональными характеристиками.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, лечение, диосмин.

Ведущее место в развитии и прогрессировании плацентарной недостаточности (ПН) играют нарушения маточно-плацентарной и плодово-плацентарной гемодинамики, проявляющиеся нарушением состояния, роста и развития плода, в основе которого лежат нарушения транспортной, трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты [1]. Морфофункциональное своеобразие маточно-плацентарного кровообращения обуславливает существенные особенности его нарушений, которые не в полной мере вписываются в традиционные формы артериальной, венозной гиперемии, кровотечений, тромбоза. В плаценте они представляют собой последовательные этапы замедления, остановки кровотока, тромбоза и организации материнских форменных элементов в артериальном, капиллярном и венозном звеньях [2].

По современным представлениям, основными причинами нарушений циркуляции материнской крови в межворсинчатом пространстве является сочетание местных сдвигов гемостаза на поверхности ворсинчатого дерева и нарастающая облитерационная патология спиральных артерий. Это приводит к резкому уменьшению градиента давления в артериальном, капиллярном и венозном отделах и, следовательно, к замедлению обменных процессов в плацентарном барьере, возникновению местной гипоксии [3].

Исходя из основных звеньев патогенеза ПН, основными направлениями для предупреждения ее развития и лечения являются воздействия, направленные на улучшение маточно-плацентарного кровообращения и микроциркуляции, нормализации газообмена в системе мать–плацента–плод, улучшение метаболической функции плаценты, ликвидация гормонального дисбаланса в системе мать–плод.

**Цель исследования:** клиническая апробация применения для лечения ПН ангиопротектора Флебодиа 600 (диосмин).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ангиопротекторное средство Флебодиа 600 относится к числу лекарственных препаратов, оказывающих воздействие на сосудистый компонент. Международное непатентованное название: диосмин (лаборатория Инотера, Франция). Препарат обладает следующими фармакологическими свойствами: флеботонизирующим действием – уменьшает растяжимость вен и венозный застой; улучшает лимфатический дренаж и микроциркуляцию – повышает резистентность капилляров (дозозависимый эффект), снижает их проницаемость; уменьшает адгезию лейкоцитов к венозной стенке и их миграцию в паравенозные ткани; улучшает диффузию кислорода и перфузию в кожной ткани; обладает противовоспалительным действием – усиливает сосудосуживающее действие адреналина, норадреналина, блокирует выработку свободных радикалов, синтез простагландинов и тромбосана. Помимо этого, он улучшает дренажную функцию межворсинчатого пространства, венозных сосудов матки, малого таза и нижних конечностей. Препарат успешно применяется в флебологии. Применение данного препарата в акушерской практике, в частности при лечении ПН, практически не изучено [4].

В исследование были включены 122 пациентки с ПН, диагностированной в сроки 28–34 нед гестации: I группу составили 62 беременные с ПН, которые в дополнение к базисной терапии применяли Флебодиа 600 по 2 таблетки в сутки (1 таблетка – 600 мг диосмина) в течение 1 мес; II группу составили 60 беременных с ПН, которые получали базисную терапию: актовегин, курантил, гинипрал, поливитамины. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных с аналогичным сроком гестации.

Результативность лечения оценивали после его начала на 30-й день и через 2 нед после окончания терапии. Критериями служили: ультразвуковая оценочная шкала диагностики ПН (в баллах) [5]; уровень в крови маркеров апоптоза, клеточной пролиферации, плацентарной щелочной фосфатазы (маркеры апоптоза (МА) – лимфоциты (Л) с фенотипом CD95+, фактор некроза опухоли альфа (ФНО $\alpha$ ); маркер клеточной пролиферации – фактор роста плаценты (ФРП); маркер клеточного энергообеспечения – плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)) [6]; индексы сопротивления в артерии пуповины (С/Д, ИР) [7]; КТГ с балльной оценкой полученных данных; морфологическая оценка компенсаторных процессов в плаценте, сосудистый индекс в стволовых и терминальных ворсинах (СИст, СИт) [8]; исходы беременности.

Каждый параметр ультразвуковой шкалы оценивали значением балла (max – 5 баллов, min – 0 баллов) в соответствии с выявленными доминирующими признаками.

Основные характеристики групп сравнения (M±5,%)

Параметры	I группа (n=62)	II группа (n=60)
Возраст	26,5±3,1	27,1±3,3
Первобеременные	37,1±2,8	35,0±2,5
Аборты в анамнезе	56,5±4,1	51,7±3,9
Повторнородящие	62,9±4,4	65,0±4,6
ЭГП	61,3±5,3	58,3±4,9
Варикозное расширение вен нижних конечностей	45,2±3,3	41,7±2,7
Геморрой	33,9±2,8	36,7±3,1
Хронические урогенитальные инфекции	38,7±3,2	41,7±4,3
Гестоз легкой степени	40,3±4,1	43,3±4,4
Угроза прерывания беременности	35,5±2,9	38,3±3,0
Повышенные индексы сопротивления плодово-плацентарного кровотока	42,3±7,2	43,3±8,6
ВЗРП	54,8±4,3	50,0±4,9

Показатель ПН является среднearифметическим значением суммы баллов по каждому параметру. На основании полученных данных судили о наличии степени ПН: 5 – отсутствие признаков ПН, 4 – компенсированная форма ПН (КПН), 3 – субкомпенсированная форма ПН (СПН), 2 – декомпенсированная форма ПН (ДПН), 1 – прогрессирующая форма ПН, 0 – критическая форма ПН.

Гистологические срезы плацент изучали светооптически и телеметрически с помощью видеокамеры ССД КОСОМ КСС – 310РД и светового микроскопа Nikon ALPHAPHOT-2 YS2 – Н (Japan).

В работе применяли методы описательной статистики, критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05. Для расчета необходимого количества измерений (случаев) и получения достоверных результатов применялся метод математического планирования. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 6,0.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные характеристики групп сравнения до начала лечения представлены в табл. 1. Группы сравнения были сопоставимы по возрасту, социальному статусу, паритету, сопутствующей патологии. В обеих группах с одинаковой частотой встречались женщины, страдающие варикозным расширением вен нижних конечностей, геморроем, гестозом легкой степени, угрозой прерывания беременности, хронической урогенитальной инфекцией.

Сопоставимыми были такие критерии, как индексы сопротивления плодово-плацентарного кровотока, частота ВЗРП.

В результате проведенного лечения было отмечено улучшение течения беременности в обеих группах сравнения, однако в I группе отмечен ряд интересных, с нашей точки зрения, особенностей. В I группе у 95% женщин с повышенными индексами кровотока через 2 нед после проведенного курса лечения плодово-плацентарный кровоток нормализовался, а у 60% – показатели приблизились к нормативным к концу месячного курса лечения. Во II группе сравнения подобные изменения наблюдались в 87% и 32% случаев соответственно. Следовательно, уже через 30 дней от начала лечения у пациенток, получавших комплексное лечение с включением диосмина нормализация кровотока отмечена в 2 раза чаще. Результаты оценки степени тяжести ПН с применением балльной шкалы, маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения в динамике лечения представлены в табл. 2 и 3.

Проводимое комплексное лечение с применением Флебодиа 600 в I клинической группе способствовало улучшению показателей, полученных с помощью оценочной диагностической шкалы ПН. Так, по окончании курса терапии общая балльная оценка в I группе составила 4,2±0,07 балла, во II группе сравнения – 3,7±0,09 балла.

Проводимое комплексное лечение с применением Флебодиа 600 в I клинической группе способствовало улучшению показателей, полученных с помощью оценочной диагностической шкалы ПН. Так, по окончании курса терапии общая балльная оценка в I группе составила 4,2±0,07 балла, во II группе сравнения – 3,7±0,09 балла.

Таблица 2

Результаты оценки реализации ПН у беременных, получавших лечение диосмином (M±5)

Показатель	I группа (n=62)			Контроль (n=30)
	До лечения	На 30-й день	Через 2 нед	
Шкала (балл)	3,4±0,09*	3,8±0,08*	4,2±0,05* **	5,0±0,06
Л CD 95+ (%)	44,6±3,8*	36,4±3,2* **	30,1±3,3* **	21,9±2,1
ФНОα (пкг/мл)	398±42*	115±21**	99±14	92±11
ФРП (пкг/мл)	221±15*	269±16* **	306±18* **	353±18
ПЩФ (ЕД/л)	192±11*	150±14**	136±10**	143±12
Степень тяжести ПН (% и абс. число):				
- КПН	82,3 (51)	90,3 (56)	100 (62)	0 (0)
- СПН	17,7 (11)	9,7 (6)	0 (0)	0 (0)

\* – результаты достоверны по сравнению с контролем (P<0,05); \*\* – результаты достоверны по сравнению со II группой (P<0,05).

Результаты оценки реализации ПН у беременных, получавших базисную терапию (M±5)

Показатель	II группа (n=60)			Контроль (n=30)
	До лечения	На 30-й день	Через 2 нед	
Шкала (балл)	3,5±0,08*	3,5±0,06*	3,9±0,04*	5,0±0,06
Л СД 95+ (%)	45,9±3,6*	43,7±3,9*	38,6±3,1*	21,9±2,1
ФНОα (пкг/мл)	384±32*	256±29*	112±15	92±11
ФРП (пкг/мл)	229±14*	232±17*	268±19*	353±18
ПЩФ (ЕД/л)	198±12*	190±13*	184±9*	143±12
Степень тяжести ПН (% и абс. число):				
- КПН	83,3 (50)	86,7 (52)	95 (55)	0 (0)
- СПН	16,7 (10)	13,3 (8)	5 (3)	0 (0)

\* – результаты достоверны по сравнению с контролем (P<0,05).

При этом в I группе отмечено в равной степени улучшение как ультразвуковых параметров ФПК, так и нормализации маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и клеточного энергообеспечения. К 30-му дню от начала лечения в I группе отмечалось нормальное содержание в сыворотке крови беременных ФНОб и ПЩФ, при положительных сдвигах в содержании ФРП и лимфоцитов с фенотипом СД95+. Через 2 нед после окончания лечения диосмином данные показатели (ФРП и Л СД95+) соответствовали пограничным значениям, характерным для КПН (табл. 2 и 3).

Во II клинической группе тенденция к нормализации ультразвуковых и лабораторных показателей отмечена только через 2 нед после окончания курса терапии, за исключением ФНОа, снижение которого в 1,5 раза наблюдалось к 30-м суткам лечения. Через 2 нед после окончания лечения уровни маркеров апоптоза, клеточной пролиферации и энергообеспечения соответствовали пограничным значениям, характерным для КПН, за исключением концентрации ФНОб, которая достоверно не отличалась от нормативных значений.

Через 2 нед после проведенного комплексного лечения в I клинической группе все случаи СПН (11 случаев) в соответствии с оценочной шкалой соответствовали КПН; во II группе сравнения данная степень тяжести ПН сохранялась у 30% женщин (3 случая из 10 – табл. 2, 3).

В целом, в I группе, где дополнительно к базисному лечению применяли препарат Флебодиа 600, отмечено явное более раннее начало нормализации и в большей степени по окончании курса лечения ПН лабораторных критериев контроля ПН, по сравнению со II группой только с базисной терапией. Положительные изменения в I клинической группе можно объяснить более выраженным улучшением маточно-плацентарно-плодовой гемодинамики, лимфодренажа и противовоспалительным действием Флебодиа 600.

Оценка реакции сердечно-сосудистой системы плода (РСССП) по пятибалльной шкале в динамике лечения диосмином показала положительный лечебный эффект на состояние плода: на 30-й день от начала лечения и через 2 нед после его окончания РСССП в I группе соответствовала следующим значениям – 3,9±0,06 балла и 4,2±0,05 балла (P<0,05); во II группе беременных – 3,8±0,08 балла и 3,9±0,05 балла (P>0,05).

Проводимое лечение с применением диосмина способствовало более быстрому увеличению массы тела плодов по сравнению с базисной традиционной терапией. Так, в 56% случаев в I группе дети с диагностированной ранее задержкой внутриутробного роста родились с нормальной

массой тела, тогда как во II группе сравнения таких случаев было достоверно меньше – 33% (P<0,05).

При морфологическом и морфометрическом исследовании плацент оказалось, что компенсаторно-приспособительные реакции, являющиеся показателями степени адаптации плода и плаценты к неблагоприятным условиям, присутствовали достоверно чаще в I группе 82,6±3,5% против 71,7±4,2% во II группе (P<0,05). Нами было обнаружено, что сосудистый индекс терминальных ворсинок достоверно выше у женщин, применявших Флебодиа 600 (0,41±0,019), против данного показателя по II группе сравнения (0,35±0,017, P<0,05), при сопоставимых значениях сосудистого индекса стволовых ворсин в группах сравнения (0,32±0,03 и 0,30±0,02, P>0,05).

Данные по морфологическому исследованию плацент подтвердили стимулирующее действие диосмина на развитие компенсаторно-приспособительных реакций в плацентах.

При анализе исходов беременностей оказалось, что у женщин, получавших Флебодиа 600, ниже частота оперативного родоразрешения по показаниям со стороны плода (22,6±1,9% против 31,7±2,2% во II группе, P<0,05), асфиксии новорожденных (27,4±2,2% против 38,3±3,1%, P<0,05), ВЗРП (24,2±3,2% против 33,3±3,4%, P<0,05), перерождения детей на второй этап выхаживания (9,6±1,1% против 15,0±1,3%, P<0,05), осложненного течения раннего неонатального (33,8±3,1% против 43,3±3,4%, P<0,05) и послеродового периодов (частота гипогалактии в I группе составила 32,3±2,6% против 40,0±2,9%, P<0,05). Средняя кровопотеря в родах в I группе составила 149±37 мл, что достоверно ниже показателя во II группе сравнения – 230±32 мл (P<0,05).

Следует отметить, что при назначении Флебодиа 600 значительно уменьшались проявления отечного синдрома у беременных с гестозом. В I группе отеки исчезли у 86,7% женщин против 53,8% во II группе сравнения. Кроме того, пациентки, получавшие диосмин, отмечали исчезновение тяжести в ногах, онемения, чувства покалывания, спазма икроножных мышц. Ни у одной женщины I группы с варикозным расширением вен нижних конечностей, геморроем, несмотря на рост беременной матки, не наблюдалось прогрессирования заболевания. Данный процесс имел место у 36% женщин с патологией вен II клинической группы.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты лечения беременных с ПН показали, что в комплексную терапию ПН целесообразно включать ангиопротектор диосмин, так как у беременных, получавших данный вид лечения, отмечено достоверное

улучшение плодово-плацентарного кровотока, нормализация процессов запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации, энергообеспечения и компенсаторных реакций в плаценте, что способствует рождению детей с лучшими морфофункциональными характеристиками. Полученные эффекты являются следствием синергического действия Флебодиа 600, других вазопротекторов и препаратов метаболического действия.

**Comprehensive treatment of placental insufficiency with the inclusion angioprotectors diosmine**  
**Y.V. Tezikov**

Clinical approbation of application for treatment of placental insufficiency angioprotection Phlebodia 600 (diosmin) is spent. 122 pregnant women have been included in research with placental insufficiency, from them 62 pregnant women in addition to basic therapy received Phlebodia 600 on 2 tablets a day (1200 mg diosmin) within a month. The control of productivity of treatment carried out clinical, ultrasonic, immunological, biochemical, morphological methods of research. At application diosmin authentic improvement of a fruit-placental blood-groove, normalisation of processes of the programmed cellular destruction, cellular proliferation, power supply and indemnific reactions in a placenta that promotes a birth of children with the best morphofunctional characteristics is noticed.

**Key words:** placental insufficiency, treatment, diosmin.

Статья поступила в редакцию 04.04.2013

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 2. – С. 15–18.
2. Полянин А.А., Коган И.Ю., Павлова Н.Г. Оценка функционального состояния плода при беременности и в родах // Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 1. – С. 57–61.
3. Кулаков В.И., Серов В.Н. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: Руководство для практикующих врачей. – М., 2005. – С. 307–314.
4. Аржанова О.Н, Кузнецова А.В. Лечение плацентарной недостаточности у беременных с антифосфолипидным синдромом и варикозной болезнью // Журнал Consilium-Medicum. – 2005. – Т. 8, № 6. – С. 65–80.
5. Кузнецов М.И., Ордынский В.Ф., Васильев А.Р. Анализ результатов 3-летнего применения шкалы определения плацентарной недостаточности и шкалы оценки реактивности сердечно-сосудистой системы плода // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. – 2000. – № 2. – С. 113–122.
6. Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В. Оценка степени тяжести плацентарной недостаточности у беременных // Российский Вестник акушера-гинеколога. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 38–43.
7. Филиппов О.С., Казанцева А.А. Прогностическая значимость различных методов диагностики фетоплацентарной недостаточности // Проблемы репродукции. – 2003. – № 3. – С. 44–49.
8. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. – М., 2005. – 230 с.

**ПОЛЖИНАКС вагінальні капсули**  
**ПОЛЖИНАКС ВІРГО емульсія для інтравагінального введення, в капсулах**

**Склад.**

діючі речовини: 1 вагінальна капсула містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО;

**Фармакотерапевтична група.**

Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТС G01A A50\*\*.

**Показання.**

Полжінакс. Лікування вагітиту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:  
- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;

- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду Candida;
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Полжінакс рекомендується перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед абортном, встановленням внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

Полжінакс Вірго. Лікування вагітиту, вульвовагітиту, цервіциту бактеріального, грибкового або змішаного, що спричинені чутливою до компонентів препарату флорою у незайманих дівчат.

**Противопоказання.**

Підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, застосування сперміцидів під час лікування, використання діафрагми та латексних контрацептивів.

**Спосіб застосування та дози.**

Полжінакс. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не припиняти лікування під час менструації. Полжінакс Вірго. Одна капсула ввечері перед сном протягом 6 днів поспіль. Необхідно надіряти загострений кінець капсули ножицями. Після цього вміст капсули вводять інтравагінально. Не припиняти лікування під час менструації.

**Побічні реакції.**

При застосуванні препарату в рекомендованих дозах ризик виникнення небажаних ефектів є мінімальним. Побічні ефекти аміноглікозидів виявляються дуже рідко при їх вагінальному застосуванні. При локальному застосуванні препарату алергічні реакції (анафілактичний шок, кропив'янка), реакції місцевого подразнення та контактний дерматит бувають у поодиноких випадках.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.**

В клінічній практиці не відмічено мальформативних та фетотоксичних ефектів Полжінаксу. Моніторинг вагітностей щодо дослідження всіх можливих побічних впливів недостатній, щоб виключити всі ризики. Тому застосування у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря в тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода/дитини. В період лактації застосовувати з обережністю за показаннями.

**Діти.**

У дитячій практиці застосовується спеціальна лікарська форма – Полжінакс Вірго.

**Особливості застосування.**

Щоб уникнути передавання захворювання, пацієнтку необхідно попередити про користвання окремими засобами особистої гігієни (мочалкою, рушником тощо), носіння білизни з натуральної бавовни. Під час лікування не користуватись гігієнічними тампонами, не використовувати контрацептивні ковпачки та презервативи з латексу та сперміциди. Для запобігання повторному зараженню потрібне одночасне лікування статевого партнера.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії.**

Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Полжінакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

**Фармакологічні властивості.**

Фармакодинаміка. Властивості препарату складаються з властивостей, притаманних окремим скла-

довим: неоміцину сульфат – аміноглікозидний антибіотик, що чинить бактерицидну дію шляхом блокування функції бактеріальних рибосом у широкого спектра грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів: Corynebacterium spp., Staphylococcus spp., Mycobacterium tuberculosis, Enterococcus faecium, Escherichia coli, Enterobacter aerogenes, Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Pto-teus vulgaris тощо; поліміксину В сульфат – антибіотик поліпептидної природи, що діє бактерицидно відносно переважно грамнегативної флори, особливо Pseudomonas aeruginosa; чутливими є також штами E. coli, Schigellae, Klebsiellae, Pasteurellae, Serratiae, Staphylococcus spp., Enterobacter, Salmo-nellae, Haemophilus, Bordetella. Поліміксин В порушує осмотичну резистентність мембран бактерій, є також активним відносно збудників, які перебувають у стадії спокою. Ністатин – поліеновий антибіотик, що діє фунгіцидно або фунгістатично шляхом зв'язування ергостеролу цитоплазматичної мембрани грибів. Проявляє активність відносно Candida spp., Histoplasma spp., Coccidioides spp., Cryptococcus spp., Aspergillus, Blastomyces dermatitidis. Резистентність до діючих речовин Полжінаксу розвивається рідко та повільно.

Диметилполісілоксан (диметикон 1000), що міститься у препараті як допоміжна речовина, є органічною сполукою з високою молекулярною масою, що має обволаючі властивості, протизапальну, репаративну та протисвербіжну дію, покращує трофічні процеси у слизовій оболонці піхви.

**Термін придатності.**

2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** Завод Іннотера Шузі, Франція. INNOTHERA CHOUZY, France.  
Рестраційні посвідчення № UA/10193/01 /01, UA/7254/01 /01.