

стеження отримували бета-адреноблокатор і/або антагоніст кальцію, триметазидин, аспірин, статин, за необхідністю – нітрати. Друга група (15 пацієнтів) додатково до медикаментозного лікування додавали ліпосомальні форми фосфатиділхоліну і кверцетину. Як виявилось, клінічний перебіг мікросудинної стенокардії характеризується больовим синдромом за грудиною, імітаційним синдромом до лівої руки і щелепи, аритмічним синдромом і вегетативними проявами. Особливістю клінічного перебігу мікросудинної стенокардії є низька ефективність сублінгвального нітрогліцерину та швидке формування нітратної толерантності. Ліпосомальний компонент комплексного лікування сприяє додатковому антиангінальному та протиаритмічному ефектам. Таке лікування сприяє відновленню чутливості до нітратів.

**Ключові слова:** мікросудинна стенокардія, клінічні прояви, ліпосомальні препарати.

#### Резюме

**Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Седая Л.В.** Влияние липосомального лечения на клинические проявления микрососудистой стенокардии.

Цель исследования заключалась в анализе динамики клинических проявлений у 29 больных микрососудистой стенокардией на фоне двух режимов лечения. В 1-ю группу вошли 14 больных, которые в комплексе лечебных мероприятий после иницирующего обследования получали бета-адреноблокатор и / или антагонист кальция, триметазидин, аспирин, статин, при необходимости - нитраты. Вторая группа (15 пациентов) дополнительно добавляли липосомальные формы фосфатидилхолина и кверцетина. Как оказалось, клиника микрососудистой стенокардии характеризуется стенокардитическим, ирритативным, аритмическим синдромами и вегетативными проявлениями. Особенностью клинического течения микрососудистой стенокардии является низкая эффективность сублингвального нитроглицерина и быстрое формирование нитратной толерантности. Липосомальный компонент комплексного лечения способствует дополнительно антиангинальному и антиаритмическому эффектам. Такое лечение способствует восстановлению чувствительности к нитратам.

**Ключевые слова:** микрососудистая стенокардия, клинические проявления, липосомальные препараты.

#### Summary

**Ignatenko G.A., Mukhin I.V., Sedaya L.V.** Effect liposomal treatment on clinical manifestations microvascular angina.

To study included 29 patients with microvascular angina. By the 1st group included 14 patients in the complex of therapeutic measures after initiating the survey received beta-blockers and / or calcium antagonists, trimetazidine, aspirin, statins, if necessary - nitrates. The second group (15 patients) in addition to medical treatment received liposomal form fosfatydlholin and quercetin. The clinical course is characterized by microvascular angina pain, irritative, arrhythmic and autonomic syndromes. The peculiarity of the clinical manifestations of microvascular angina is nitroglycerin sublingual low efficiency and rapid formation of nitrate tolerance. Liposomal component of complex treatment promotes additional antianginal and antiarrhythmic effects and helps to restore sensitivity to nitrates.

**Key words:** microvascular angina, clinical manifestations, liposomal preparations.

**Рецензент: д.мед.н., проф. В.О. Терьошин**

УДК 618.3+618.5+618.7]-06-036-084:616.018.2

## МЕТОДОЛОГІЯ ОЦІНЮВАННЯ АДЕКВАТНОСТІ ВПЛИВУ ВЕНОТОНІЧНИХ ЗАСОБІВ ПРИ ДИСФУНКЦІЇ ПЛАЦЕНТИ

**О.В. Неслова**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

### Вступ

Актуальним питанням сучасного практичного акушерства є опрацювання терапевтичних заходів у жінок з недиференційованою сполучнотканинною дисплазією (НСТД) та дисфункцією плаценти.

За даними різних авторів поширеність НСТД коливається від 20% до 80% і частіше зустрічається у жінок - 53%. Технологія постановки діагнозу та кваліфікації фенотипових проявів НСТД є складною, проте за даними літератури популярним є застосування з цією метою бальної шкали Смольнової Т.Ю. [4, 5].

Положення про провідну роль судинної патології, а саме венозного сегменту, у клініці НСТД є стимулом для дослідження фетоплацентарних і перинатальних порушень у вагітних. Зрив судинної адаптації, очевидно, є передумовою розвитку синдрому хронічної плацентарної дисфункції (ПД) [4, 7, 8].

Це дозволяє прогнозувати та констатувати широкий перелік акушерських ускладнень у даного контингенту пацієток. Так, повідомляється про приблизно однакову частоту поширеності наступних станів у пацієток із НСТД: невиношування та недоношування вагітності, плацентарна дисфункція із затримкою росту та розвитку плода, патологія прикріплення плаценти, її передчасне відшарування, передчасний розрив амніону та передчасні, швидкі пологи, пологовий травматизм, неонатальні ускладнення [1, 2, 6, 7].

Нами отримані дані щодо асоціативного зв'язку між морфо-функціональними ознаками дисфункції судин в плаценті (підвищення апоптозу, зниження ендотеліальної рецепції, порушення диференціювання шарів стінки судин) та фенотипом НСТД у жінки. Цим фактом можна пояснити внутрішньоплацентарну гіповаскуляризацію, яка обумовлює на органному і тканинному рівнях первинну функціональну недостатність сполучної тканини. Прогредієнтність перебігу клініки НСТД, очевидно, найчастіше обумовлює саме первинну ПД у хронічній формі [3]. Проте в літературі є повідомлення про вторинність змін

Актуальні проблеми фармації та фармакотерапії

веннозної гемомікроциркуляції на рівні фето-плацентарного комплексу (ФПК) у пацієнток із проявами варикозної хвороби та хронічної веннозної недостатності, які нинішнім часом прийнято розглядати у контексті проявів НСТД. Автори повідомляють, що при фізіологічній гестації міоцити пуповинної вен плода, як найактивніші порівняно із міоцитами плацентарних вен та артерій, виконують роль «периферичного серця плода», тобто регулюють венозну ємність ФПК. При наявності веннозного застою у малому тазі даний механізм не спрацьовує, що призводить до «гемодинамічної ізоляції плода» [2, 3].

Застосування ангіопротекторів в акушерській практиці не є новітньою технологією. За останнє десятиріччя в авторитетній фаховій літературі наведено чисельні дані щодо застосування препаратів з ангіопротекторною дією, зокрема венотоніків, діючою речовиною яких є діосмін та гесперитин [1, 5].

Низкою дослідників доведена ефективність застосування діосміну (Флебодія, Діовенор 600) в комплексній терапії плацентарних дисфункцій, як у загального контингенту вагітних, так і при сполученні плацентарної дисфункції із преєклампсією, ризиком внутрішньоутробного інфікування, антифософоліпідним синдромом, ретардацією плода, при залізодефіцитних анеміях [5, 7, 8].

Клінічний інтерес представляють дані Богачова В.Ю., який при лікуванні вагітних з хронічною веннозною недостатністю рекомендує лише два препарати - детралекс та венорутон (рівень доказовості «А») [1]. Детралекс (Серв'є, Франція) це рослинний венотонік з двома найактивнішими мікроіонізованими фракціями біофлавоноїдів – діосміном та гесперетином. Серед його переваг висока біодоступність, відсутність ембріотоксичного та тератогенного ефектів.

**Мета дослідження** – опрацювати методологію оцінювання терапевтичного впливу венотонічних засобів при плацентарній дисфункції у вагітних із НСТД.

#### **Матеріали та методи дослідження**

Для досягнення мети під спостереження було взято 170 вагітних із фенотипом НСТД із фето-плацентарними порушеннями (група порівняння) та 54 практично здорових вагітних жінки (контроль).

Для виконання задач дослідження вагітні групи порівняння розподілено на три підгрупи. До першої підгрупи віднесено 24 пацієнтки з діагностованою плацентарною дисфункцією та з затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВР) плода, однак з різних причин не виконувалась профілактика плацентарної дисфункції.

До другої підгрупи включено 71 пацієнтку, у яких корекція плацентарної дисфункції виконана за стандартними методиками. Третю підгрупу склали 75 пацієнток, у яких лікування проводилось ідентично до другої підгрупи та було доповнене венотонічним засобом детралекс. Лікування та динамічне спостереження вагітних обох груп виконано за їх інформованою згодою. Детралекс призначався перорально у середньодобовій дозі 2,0г, починаючи з 12 тижня вагітності; тривалість лікування складала вісім тижнів з перервою на тиждень після четвертого тижня прийому лікувального засобу.

Ультразвукове дослідження (УЗД) вагітних з доплерометричною оцінкою стану гемодинаміки у ФПК виконано із використанням ліцензованого та метрологічно сталого обладнання «Sonoace-8000» (“Medison”, Корея).

#### **Отримані результати та їх обговорення**

В ході дослідження встановлено, що у третій підгрупі, порівняно з другою, у 1,9 рази знижується частота рецидиву загрози абортів, у 2,6 рази - передчасних, в 2,8 рази - стрімких і швидких пологів, а також збільшується частота сприятливих перинатальних результатів ( $p < 0,05$ ). Визначені відмінності, скоріш за все, обумовлені протективною дією венотонічного засобу щодо виношування вагітності і стану ФПК.

Серед вивчених доплерометричних характеристик максимальній динаміці підлягли показники систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) у матковій та пуповинній артеріях у пацієнток третьої підгрупи. Так, у другій підгрупі С/Д у маткових артеріях складало  $2,70 \pm 0,02$ , порівняно з  $3,10 \pm 0,06$  у третій підгрупі та з  $3,20 \pm 0,08$  в контролі; С/Д в артерії пуповини у другій підгрупі складало  $3,20 \pm 0,06$  порівняно з  $2,80 \pm 0,06$  у третій підгрупі та з  $2,70 \pm 0,06$  в контролі ( $p_{2-3} < 0,05$ ). Даний факт можна пояснити покращанням веннозного відтоку та закономірним зниженням діастолічної складової у судинах фето-плацентарного комплексу на фоні застосування венотонічного засобу. Оскільки найбільш інформативним показником опору судин у фето-плацентарному комплексі є С/Д у пуповині, нормалізація даного показника свідчить про широкі можливості препарату детралекс щодо покращення мікроциркуляції в плаценті.

Народження дитини в асфіксії відбулося лише в другій підгрупі (2,8%), де частота кардіореспіраторних порушень у п'ять разів перевищувала показник у третій підгрупі (7,0% і 1,3%). Загальна частота транзиторних станів у новонароджених другої підгрупи була достовірно вищою (49,3% проти 24,0%).

Використання детралексу вагітними із НСТД призвело до позитивної динаміки показників пологового травматизму новонароджених: при загальній частоті пологових травм у першій підгрупі у 8,2% відсоток даної патології у 3 підгрупі набув зниження до 2,7%, а у другій підгрупі - зростання до 9,9%, що навіть є вищим за показник в першій підгрупі - 7,9% ( $p < 0,05$ ). При аналізі захворюваності на гіпоксичо-ішемічне ураження центральної нервової системи (ГУ ЦНС) встановлено позитивний вплив детралексу на цей показник: частота в другій підгрупі 19,6%, а в 3 - 8,0% ( $p < 0,05$ ).

Достовірних відмінностей маси, довжини дитини, оцінки за шкалою Апгар, маси плацент у підгрупах нами не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Відносно високі показники порушень ранньої неонатальної адаптації, пологового травматизму і ГУ ЦНС при використанні у вагітних із НСТД дезагрегантів і реологічних препаратів, напевне, є свідченнями потенціювання механізмів НСТД-залежної судинної патології. Це дає підставу вважати доцільним розширення клінічних протоколів для вагітних з НСТД за рахунок включення засобів ангіопротекторної дії, зокрема з венотонічним впливом.

#### Висновок

1. Аналіз отриманих результатів та сучасних тематичних досліджень дає підстави визначити єдиний патологічний комплекс «асоційованих з НСТД плацентарних порушень», що обґрунтовує доцільність та необхідність їх цілеспрямованої профілактики шляхом застосування ангіопротекторної терапії.

2. За наявності плацентарної дисфункції у вагітної з НСТД-фенотипом застосування системного венотоніка та ангіопротектора детралексу у більшій мірі, порівняно з традиційним веденням таких пацієнток, покращує гемодинаміку на рівні судинного русла малого тазу, функціональний стан плода та плаценти, а також адаптаційний потенціал новонародженого.

#### Література

1. Богачёв В.Ю. Консервативное лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей с точки зрения доказательной медицины / В.Ю. Богачёв // *Consilium medicum*. - 2005. - Т. 7, № 5. - С. 43-45.
2. Грищенко О.В. Значение венозного звена гемодинамики в обеспечении функции фето-плацентарной системы / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Э. Ткачев // *Мат. IV съезд акушеров-гинекологов России: тез. докл.* - М., 2008. - С. 60-61.
3. Грищенко О.В. Состояние фето-плацентарного комплекса у беременных с хронической венозной недостаточностью: предварительные результаты / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Э. Ткачев // *Репр. здоровье женщины*. - 2008. - № 3, ч. II. - С. 138-141.

4. Гурбанова С.Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности / С.Р. Гурбанова // *Мат. IV съезд акушеров-гинекологов России: тез. докл.* - М., 2008. - С. 63-64.

5. Камаева А.Р. Особенности течения беременности и родов у женщин с клиническими маркерами дисплазии соединительной ткани / *Мат. IV съезд акушеров-гинекологов России: Тез. докл.* - Москва: 2008 - С. 105-106.

6. Оценка эффективности диосмина при лечении нарушений плодово-плацентарного кровотока / М.Д. Хачатурова, О.К. Федорович, Е.С. Лебедеко [и соавт.] // *Мат. IV съезд акуш.-гинеко. России: тез. докл.* - М., 2008. - С. 272.

7. Патент України на корисну модель №22873 11А МПК А61К31/00. Спосіб лікування фетоплацентарної недостатності у вагітних із сполучнотканниною дисплазією / Назаренко Л.Г., Неєлова О.В., Ромадіна О.В., Грабар В.В. - № 200613992; заявл. 28.12.2006; опубл. 25.04.2007, Бюл. №5.

8. Патент України на корисну модель №24018 ІА МПК А61В8/00. Спосіб діагностики фетоплацентарної недостатності та затримки розвитку внутрішньоутробного плоду у жінок-носій фенотипу сполучнотканниною дисплазії / Неєлова О.В. - № U200702157. - заявл. 28.02.2007; опубл. 11.06.2007, Бюл. № 8.

#### Резюме

**Неєлова О.В.** *Методологія оцінювання адекватності впливу венотонічних засобів при дисфункції плаценти.*

У статті висвітлені актуальні питання практичного акушерства – методологічні аспекти ведення, лікування пацієнток з недиференцированою дисплазією сполучної тканини. Встановлений, що включення препарату детралекс в схеми лікування дисфункції плаценти в даного контингенту пацієнток покращує перинатальні результати як для плода, так і для матері.

**Ключові слова:** недиференцирована дисплазія сполучної тканини, дисфункція плаценти, лікування, детралекс.

#### Резюме

**Неєлова О.В.** *Методология оценивания адекватности влияния венотонических средств при дисфункции плаценты.*

В статье освещены актуальные вопросы практического акушерства – методологические аспекты ведения, лечения пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Установлено, что включение препарата детралекс в схемы лечения дисфункции плаценты у данного контингента пациенток улучшает перинатальные исходы как для плода, так и для матери.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дисфункция плаценты, лечение, детралекс.

#### Summary

**Neelova O.V.** *Methodology of evaluation of adequacy of phlebotropic drug`s influence at dysfunction of placenta.*

In the article the pressing questions of practical obstetrics are lighted up are methodological aspects of conduct, treatments of patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Set, that plugging of preparation of detralex in treatment of dysfunction of placenta at this contingent of patients improves perynatal ends both for a fetus and for a mother.

**Key words:** undifferentiated connective tissue dysplasia, dysfunction of placenta, treatment, detralex.

*Рецензент: д.мед.н., проф. В.В. Сімрок*