

## ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВЕНОТОНИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ У БЕРЕМЕННЫХ С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*О.В. Грищенко<sup>1,2</sup>, И.В. Лахно<sup>2</sup>, А.Т. Овчаренко<sup>1</sup>, В.Л. Дудко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

<sup>2</sup>Харьковский национальный университете имени В.Н.Каразина, Украина

### РЕЗЮМЕ

Венозная недостаточность во время беременности зачастую носит прогрессирующий характер, что сопровождается ухудшением венозного оттока из интервиллезного пространства, синусов миометрии и параметральных вен. Эти изменения имеют универсальный характер, являясь проявлениями ФПН на фоне системного воспалительного ответа организма беременной. Также известно, что системный воспалительный ответ вызывает нарушение функции соединительнотканых структур и клеточных мембран фетоплацентарной системы. Нами была изучена терапевтическая эффективность стимулятора синтеза хондроитинсульфатов экстракта черники и венотоника флебодиа у беременных с ФПН. Для этого было обследовано 64 пациентки с ФПН в сроках 34-36 недель, 34 из которых дополнительно к традиционному лечению назначали экстракт черники по 1 капсуле 2 раза и флебодиа по 1 таблетке 1 раз в сутки. Для контроля использовали 32 беременных в тех же сроках с физиологическим течением процесса гестации. Всем обследовавшимся пациенткам было проведено определение активности процессов перекисного окисления липидов методом биохемилуминисценции, а также изучение функционального состояния плода по данным доплерометрии и оценки биофизического профиля плода. Нами показано, что ФПН сопровождается состоянием оксидативного стресса, приводящего к дегенерации основного вещества соединительной ткани венозных сосудов. Это проявляется в снижении уровня гемодинамических процессов и хронической внутриутробной гипоксии плода. Использование экстракта черники и флебодиа улучшает кровообращение в сосудах малого таза, плаценты и плода и его функциональное состояние в большей мере, чем традиционное лечение ФПН.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ФПН, оксидативный стресс, венозная гемодинамика, хроническая внутриутробная гипоксия плода

Варикозная болезнь во время беременности характеризуется ухудшением венозного оттока из интервиллезного пространства, синусов миометрии и параметральных вен [1, 2, 5]. Эти изменения носят универсальный характер, являясь проявлениями фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Известно, что физиологическая беременность и различные гестационные осложнения (синдром задержки роста внутриутробного плода, невынашивание и преэклампсия) сопровождаются системным воспалительным ответом организма,

По-видимому, активация перекисного окисления липидов также играет роль в разрушении соединительнотканых структур. Принимая во внимание прогрессирующие на фоне ФПН признаки венозной недостаточности сосудов малого таза, можно предположить, что процесс дегенерации венозной стенки обусловлен недостаточным уровнем хондроитинсульфатов и глюкозамина [2, 3]. Следовательно, для лечения ФПН необходимо применение препаратов, улучшающих синтез гликозаминогликанов, и венотоников системного действия.

Флебодиа активизирует микроциркуляцию благодаря нормализации проницаемости и резистентности

который может быть выражен в большей или меньшей степени [4, 5]. Точкой приложения медиаторов воспаления является соединительная ткань – посредник воспалительного и иммунного механизмов.

В последние годы были получены данные, указывающие на нарушение синтеза структурных веществ соединительной ткани при синдроме задержки внутриутробного роста плода. При этом отмечено снижение уровня естественного антиоксиданта – глюкозамина в мембранах синцитиотрофобласта [6].

капилляров, улучшению реологических свойств крови. По химической структуре она представляет собой диосмин, обладающий антикомплементарной активностью, угнетающим влиянием на синтез лейкотриенов и простагландинов [1, 2]. Черника, содержащая антоцианоиды, стабилизирует фосфолипиды эндотелиальных клеток, стимулируя синтез коллагена и мукополисахаридов, а также подавляет агрегацию и адгезию тромбоцитов к эндотелию сосудов. В Украине получила широкое распространение натуральная пищевая добавка с витаминным компонентом – экстракт черники (bilberry vita complex). Помимо антоцианоидов в ней использованы цитрусовые биофлавоноиды,

бета-каротин и рибофлавин. Эта биодобавка обладает мощными антиоксидантными свойствами, способствует защите гликокаликса слизистых оболочек [3].

Целью работы было изучение терапевтической эффективности венотонического препарата флебодиа и натуральной пищевой добавки с витаминным компонентом – экстракта черники у беременных с ФПН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе было обследовано 96 пациенток в сроках беременности 34-36 недель, которых разделили на три клинические группы. К первой (контрольной) группе было отнесено 32 практически здоровых беременных с физиологическим течением гестации. Пациенткам I группы назначали поливитамины для беременных. Во второй группе (сравнения) было 30 пациенток с ФПН, которые получали традиционное лечение: пентоксифилин 5 мл внутривенно капельно на 200 мл физиологического раствора 1 раз в сутки, актовегин 160 мг внутривенно капельно через день на 200 мл 5% раствора глюкозы, метаболические препараты (хофитол, тотема, поливитамины). В третьей (основной) группе наблюдались 34 беременные с ФПН, которым помимо общепринятой терапии дополнительно назначали экстракт черники по 1 капсуле 2 раза и флебодиа по 1 таблетке (600 мг) 1 раз в сутки.

Диагноз ФПН основывался на данных ультразвуковой плацентометрии и доплерометрического изучения кровотока в маточных артериях беременной. При наличии признаков истинной гипоплазии или гиперплазии плаценты, дикротической выемки в фазу ранней диастолы при изучении кривой скорости кровотока устанавливали диагноз ФПН.

Для изучения состояния клеточных мембран, характеризовавшееся выраженностью процессов перекисного процесса (табл. 1). Указанных изменений не было зарегистрировано в группе сравнения, где уровень мембранодеструктивных процессов оставался высоким. Улучшение состояния антиоксидантной защиты в основной группе было связано со стабильностью обмена структурных веществ и отсутствием иммунной агрессии, а также

окисления липидов, был применен метод биохемилюминисценции сыворотки крови. Проведено определение следующих показателей до и в динамике проводимого лечения обследованных пациенток: спонтанной хемилюминисценции (СХЛ), индуцированный перекисью водорода ( $H_2O_2$ ) биохемилюминисценции (ХЛ  $H_2O_2$ , светосумма и вспышка) и индуцированной двухвалентным железом ( $Fe^{2+}$ ) биохемилюминисценции (ХЛ  $H_2O_2$ , светосумма и вспышка). В работе использована методика люмино-зависимой биохемилюминисценции с помощью хемилюминометра ХЛМ1Ц-01 [6].

Состояние фетоплацентарного комплекса оценивали путем ультразвуковой доплерометрии и изучения биофизического профиля плода (БПП) по Vintzileos et al. [2]. Для этого применяли ультразвуковой аппарат “Easaote Biomedica” AU 4 (Италия) и кардиотокограф IFM “Biosys Co Ltd” (Корея).

Результаты обработаны методами параметрической, непараметрической статистики в соответствии критерием Уилкоксона-Мана-Уити (W) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований нами было установлено возрастание показателей спонтанной биохемилюминисценции и биохемилюминисценции, индуцированной перекисью водорода и двухвалентным железом у беременных с ФПН во второй и третьей группах по сравнению с контролем (табл. 1). Поэтому можно считать, что ФПН сопровождается состоянием оксидативного стресса, повреждающего клеточные мембраны. Под влиянием проведенного лечения отмечалась нормализация показателей биохемилюминисценции в основной группе, которые достоверно не отличались от значений первой нормализацией водородсодержащих структур мембран клеток, играющих ключевую роль в их энергообеспечении. Следовательно, применение экстракта черники и флебодиа в комплексном лечении ФПН способствует восстановлению структуры и функции биомембран клеток организма беременной.

Таблица 1

Показатели биохемилюминисценции у обследованных пациенток ( $M \pm m$ )

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СХЛ, имп./сек	2,74±0,1	-	6,80±0,2*	5,94±0,2*	7,05±0,1*	2,85±0,1
ХЛ $H_2O_2$ , имп./сек	2970,0±55,2	-	3850,3±60,2*	3598,3±57,4*	3940,1±60,8*	2995,4±58,4

Вспышка						
ХЛ Н <sub>2</sub> О <sub>2</sub> , имп./сек Светосумма	605,8±20,5	-	804,3±18,2*	796,5±19,4*	809,6±20,4*	612,7±20,6
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп./сек Вспышка	509,4±11,5	-	601,6±16,8*	594,2±12,2*	603,1±14,6*	511,4±12,4
ХЛ Fe <sup>2+</sup> , имп./сек Светосумма	90,1±5,0	-	165,8±7,2*	152,7±7,9*	164,9±8,0*	95,1±6,2

\* - различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Из изученных нами доплерометрических характеристик наиболее значительной динамике подверглись показатели систоло-диастолического отношения (СДО) в маточных, пуповинной и плодовой средней мозговой артериях у пациенток основной группы (табл. 2). Это можно объяснить улучшением процессов венозного оттока и закономерным снижением диастолической составляющей в сосудах фетоплацентарной системы. Поскольку состояние гемодинамики в пуповинной артерии представляет собой наиболее информативный показатель сосудистого сопротивления плацентарного русла, то нормализация СДО в третьей группе могла быть обусловлена и расширением плацентарных сосудов без "ущерба" для плода. По-видимому, флебодиа обладает значительными возможностями по улучшению микрогемодикуляции в плаценте.

Таблица 2

Показатели СДО у обследованных пациенток (M±m)

Название сосуда	№ группы	Значение СДО	
		до лечения	после лечения
Маточная артерия	1	1,6±0,1	-
	2	2,3±0,2*	2,0±0,1*
	3	2,3±0,2*	1,6±0,1
Артерия пуповины	1	2,7±0,2	-
	2	4,1±0,3*	2,1±0,1
	3	4,2±0,3*	2,5±0,1
Средняя мозговая артерия	1	4,4±0,2	-
	2	3,0±0,1*	3,4±0,1*
	3	2,9±0,1*	4,3±0,1

\* - различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

Изучение параметров БПП наводит на мысль об общности механизмов регуляции сердечной деятельности плода, его дыхательной, двигательной активности, а также тонуса. Центральными звеньями регуляторных механизмов являются стволовые структуры мозга плода, кровоснабжение которых ухудшается на фоне гипоксии. В тех случаях, когда отмечалась нормализация СДО в средней мозговой артерии плода (пациентки третьей группы, получавшие флебодиа), была зарегистрирована наиболее выраженная динамика суммарной оценки БПП (табл. 3.). Из данных таблицы 3 следует, что после

проведенного лечения плода пациенток III группы были нормоксическом состоянии, а у беременных II группы сохранялась хроническая внутриутробная гипоксия плода.

Можно считать, что пусковая роль в многоуровневом сценарии гемодинамических расстройств в фетоплацентарной системе принадлежит ухудшению кровообращения в бассейне маточных артерий. Эти изменения развиваются на фоне нарушенного обмена структурных веществ соединительной ткани при наличии дефицита эндогенного стимулятора синтеза хондроитинсульфатов – глюкозамина. Гемодинамические реакции плода возникают вторично. Примером является компенсаторное повышение кровотока в средней артерии мозга плода.

Таблица 3

Динамика суммарной оценки и показатели регрессии суммарной оценки БПП (M±m) под влиянием лечения у обследованных беременных

Клиническая группа	Суммарная оценка БПП		W	P
	до лечения	после лечения		
I	11,2±0,5	-	-	-
II	7,0±0,3	7,9±0,4	+ 1,4	< 0,05
III	6,9±0,3	10,2±0,6	+ 5,1	< 0,01

Проведенные нами исследования позволили разработать собственную схему патогенеза ФПН (рис.). Пусковым моментом является венозный застой в малом тазу, который приводит к ухудшению кровоснабжения плаценты на фоне повышенного тонуса миометрия. Продукты ишемического распада синцитиотрофобласта индуцируют системный воспалительный ответ организма беременной. Это снижает продукцию мукополисахаридов и хондротинсульфатов, что нарушает функциональные свойства биомембран, уменьшает эндотелиопротекторные свойства эндогенных вазодилаторов и дезагрегантов. Функциональная недостаточность венозных стволов малого таза усугубляет застой крови в миометрии и плаценте. Переполнение венозных синусов миометрия кровью вызывает дополнительное растяжение миоцитов и повышение тонуса матки, то есть симптоматику угрозы преждевременных родов. Таким образом, формируется

“порочный” круг, ухудшающий состояние фетоплацентарного комплекса. Тем не менее, применения экстракта черники и флебодиа в комплексе терапии ФПН позволило нивелировать проявления всех описанных патологических феноменов.

Таким образом, улучшение гемодинамики оптимизирует каскад гемоциркуляторных реакций, оптимизирующих состояние внутриутробного плода.

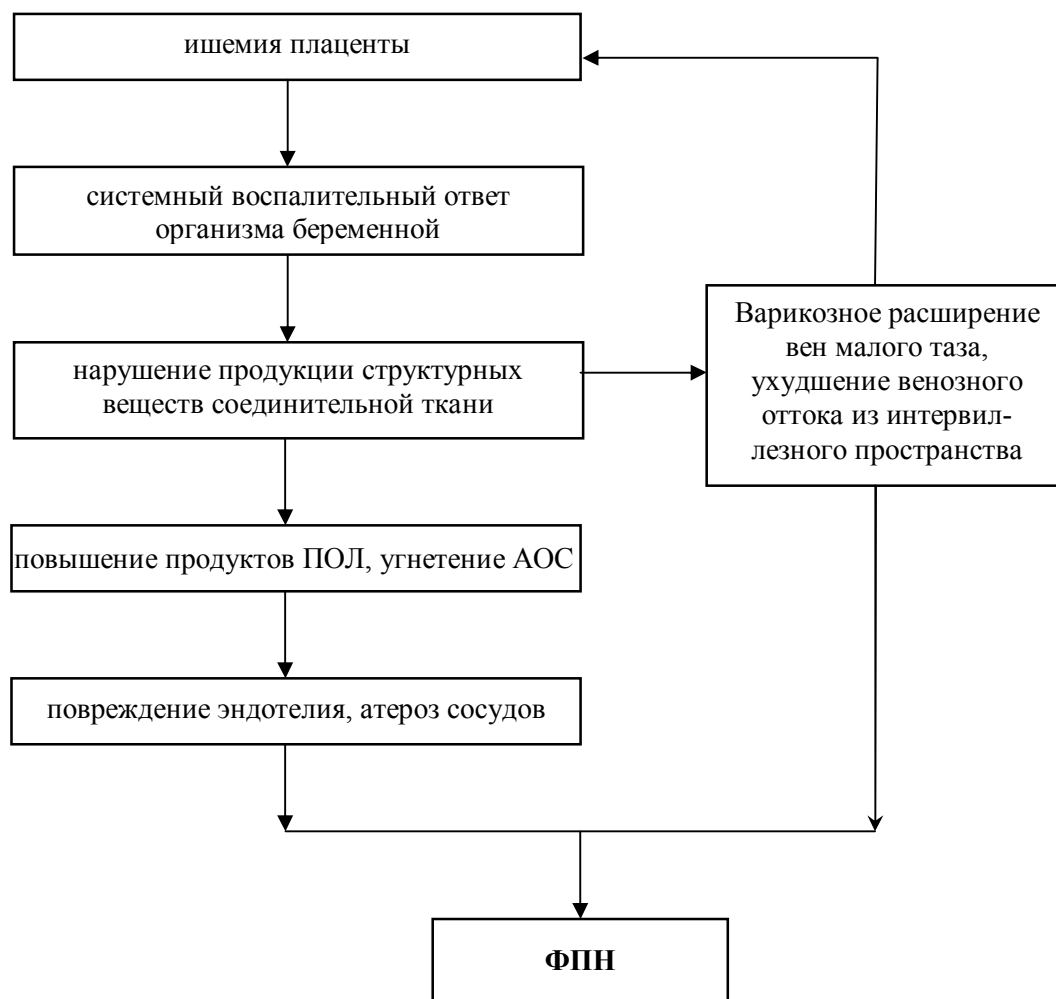


Рис. Патогенез ФПН

## ВЫВОДЫ

1. ФПН сопровождается активацией процессов перекисного окисления липидов, что неблагоприятно отражается на состоянии клеточных мембран, соединительнотканых структур фетоплацентарной системы.
2. Венозная недостаточность сосудов малого таза и фетоплацентарного комплекса приводит к снижению уровня гемодинамических процессов и хронической внутриутробной гипоксии

плода.

3. Применение стимулятора синтеза гликозаминогликанов экстракта черники и венотоника системного действия флебодиа улучшает показатели кровообращения в сосудах малого таза, плода и плаценты, функциональное состояние внутриутробного плода в большей мере, чем традиционная терапия ФПН.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко О.В., Лахно И.В. // Проблемы медичної науки та освіти. - 2004. - № 3. - С. 88-90.
2. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. - Харьков: Торнадо. - 2001. - 116 с.
3. Учение о питании / Под ред. Ванханена В.Д. - Донецк: Донеччина. - 2003. - 620 с.
4. Gude N.M., King R.G., Brennecke S.P. // Semin. Perinatol. - 2001. - № 3. - P. 196-201.
5. Redman C. W., Sargent I.L. // Gynecol. Obstet. - 2001. - Vol. 29. - № 7-8. - P. 518-522.
6. Sgambati E., Biagiotti R., Marini M., et. al. // Placenta. - 2002. - Vol. 23. - № 6. - P. 503-515.

# ОБҐРУНТУВАННЯ НЕОБХІДНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ВЕНОТОНІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ У ВАГІТНИХ З ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

*О.В. Грищенко<sup>1,2</sup>, І.В. Лахно<sup>2</sup>, А.Т. Овчаренко<sup>1</sup>, В.Л. Дудко<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна, Україна

---

## РЕЗЮМЕ

Венозна недостатність під час вагітності часто має прогресуючий характер, що супроводжується погіршенням венозного відтоку з інтервільозного простору, синусів міометрія та параметральних вен. Ці зміни є універсальними проявами ФПН на тлі системної запальної відповіді організму вагітної. Також відомо, що системна запальна відповідь порушує функцію сполучної тканини, кліткових мембран фетоплацентарної системи. Нами була вивчена терапевтична ефективність індуктора синтезу глікозаміногліканів екстракта черніки та вентоніка флебодія у вагітних з ФПН. Для цього було обстежено 64 пацієнтки з ФПН в строках 34-36 тижнів, 34 з яких додатково до традиційного лікування приймали екстракт черніки по 1 капсулі 2 рази та флебодія по 1 таблетці 1 раз на добу. Для контролю використовували 32 вагітних у тих же термінах з фізіологічним перебігом процесу гестації. Усім обстеженим пацієнткам було проведено визначення активності процесів перекисного окислення ліпідів методом біохемілюмінесценції, а також вивчення функціонального стану плода за даними доплерометрії та оцінки біофізичного профілю плода. Нами показано, що ФПН супроводжується станом оксидативного стресу, що призводить до деструкції загальної субстанції сполучної тканини венозних судин. Це проявляється у зниженні рівня гемодинамічних процесів і хронічній внутрішньоутробній гіпоксії плода. Використання екстракта черніки і флебодія покращує кровообіг у судинах малого таза, плаценти та плода і його функціональний стан більшою мірою, ніж традиційна терапія ФПН.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ФПН, оксидативний стрес, венозна гемодинаміка, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода

## VENOTONIC DRUGS APPLICATION BASEMENT IN PATIENTS WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY

*O.V. Grishchenko<sup>1,2</sup>, I.V. Lakhno<sup>2</sup>, A.T. Ovcharenko<sup>1</sup>, V.L. Dudko<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>The Medical Postgraduate Academy of Kharkov, Ukraine

<sup>2</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine

---

## SUMMARY

Venous vessels incompetence during pregnancy is associated with decreased venous drainage from intervillous space, myometrial sinuses and parametrial veins. These changes are connected with fetoplacental insufficiency which is due to the systemic inflammatory response. The inflammation induces disorders of connective tissue and cell membranes of fetoplacental system. We have investigated the therapeutical effectiveness of bilberry vita complex and venotonic drug phlebodia in pregnant women with fetoplacental insufficiency. We have observed 64 patients with fetoplacental insufficiency at term of pregnancy 34-36 weeks and 37 of them were taken bilberry vita complex 1 capsule twice per day and phlebodia 1 pill once daily. In all investigated patients were determined the activity of lipid peroxidation with biochemiluminescence of blood serum method and intrauterine fetus well-being assessment. We have proved that fetoplacental insufficiency was accompanied with oxidative stress that have promoted to the destruction of connective tissue structures in venous vessels. It was characterized with low uteroplacental hemodynamics and chronic fetal distress. The application of bilberry vita complex and phlebodia have improved hemocirculation in the vessels of small pelvis, placenta and fetus and fetal well-being in higher degree than traditional therapy.

**KEY WORDS:** fetoplacental insufficiency, oxidative stress, venous hemodynamics, chronic fetal distress