

МОЗ /КРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ
ТА ПАТЕНТНО ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ
(УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ
ЛИСТ

про наукову (науково-технічну) продукцію, отриману за результатами наукової, науково-технічної та науково-організаційної діяльності підприємств, установ, організацій Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки України, Національної академії медичних наук України призначену для практичного застосування у сфері охорони здоров'я

м. Київ

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Український центр наукової медичної інформації
та патентно-ліцензійної роботи
(Укрмедпатентінформ)

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

ПРО НОВОВВЕДЕННЯ В СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

№ 161 - 2020

Випуск з проблеми
«Акушерство і гінекологія»
Підстава: рецензія експерта
МОЗ України

НАПРЯМ ВПРОВАДЖЕН
АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

СПОСІБ КОМПЛЕКСНОЇ, ЦИТОПРОТЕКТИВНОЇ ТЕРАПІЇ
ВАГІТНИХ ІЗ ЗАТРИМКОЮ РОСТУ ПЛОДА

УСТАНОВИ-РОЗРОБНИКИ:

ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

НВО «ФАРМАТРОНЬ», УКРАЇНА

УКРМЕДПАТЕНТІНФОРМ
МОЗ УКРАЇНИ

А В Т О Р И:

д.мед.н., доц., СІОСІОКА В.Г.,
аспст. КОЛОКОТ П.Г.,
д.біол.н., проф. БЄЛЕНІЧЕВ І.Ф.,
д.фарм.н., проф. КУЧЕРЕНКО Л.І.,
к.фарм.н., доц. ХРОМІЛЬОВА О.В.

м. Київ

Суть впровадження: спосіб комплексної, цитопротективної терапії вагітних із затримкою росту плода.

Пропонується для впровадження в лікувально-профілактичних установах практичної охорони здоров'я (обласних, міських, районних) акушерсько-гінекологічного профілю.

Основними проблемами в сфері репродуктивного здоров'я населення України залишаються: високий рівень материнської та дитячої смертності, ускладнення під час вагітності та пологів тощо [Гойда Н.Г. та співавт., 2016]. Однією з головних причин перинатальної захворюваності і смертності розглядають плацентарні порушення, які супроводжуються метаболічними зрушеннями та розвитком затримки росту плода (ЗРП), станом, при якому плід не досягає свого біологічно обумовленого росту [Коростіль М. О. та співавт., 2016; Ahmad A. et al., 2018]. Об'єктивним показником здоров'я новонароджених, який корелює з очікуваною тривалістю життя і дитячою смертністю, є їх фізичний розвиток, зокрема за параметром маси тіла при народженні. Вона характеризує умови внутрішньоутробного розвитку плода і є інтегральним показником стану репродуктивного здоров'я жінки, перебігу гестаційного процесу та якості життя матері [Слабкий Г.О. та співавт., 2018].

Дослідження проведено у Запорізькому державному медичному університеті. В дослідженні прийняли участь 93 жінки з одноплідною вагітністю у терміні 28-34 тижні гестації. До I групи (основна) включені 30 вагітні з затримкою росту плода (ЗРП). Діагноз ЗРП встановлено за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Для діагностики функціонального стану плода використовувались біофізичні методи згідно Наказів МОЗ України № 900 від 27.12.2006 р. та №782 від 29.12.2005 р. Вагітним даної групи призначена комплексна, цитопротективна терапія, яка включала призначення тіотриазоліну (250 мг в 100 мл 0,9 % розчину натрію хлориду на добу, внутрішньовенно, крапельно) в комплексі з L-аргініном гідрохлоридом (4,2% по 100 мл розчину на добу, внутрішньовенно, крапельно) протягом 10 днів, а надалі з питтьовим розчином L-аргініном аспартамом (4,2 % 5 мл 6 разів на добу) протягом 14 днів. У комплексній терапії вагітні також отримували препарат Флебодія (діосмін 600 мг на добу) з початку терапії протягом 30 днів.

Експериментальними і клінічними дослідженнями встановлено роль дефіциту NO в системі мати-плацента-плід, що призводить до ЗРП і подальшим порушенням в постнатальному періоді [Сюсюка В.Г., Беленічев І.Ф., 2018-2020]. L-Аргінін є субстратом для утворення в клітинах NO і проявляє ендотеліопротективну, протиішемічну та цитопротективну дію. NO є нестабільним, короткоживучим радикалом і для його стабілізації та подальшого транспортування передбачені такі механізми, як утворення з тіолвміщуючими низькомолекулярними сполуками стійких S-нітрозольних комплексів. При оксидативному стресі, ішемії, гіпоксії порушується транспорт NO, тому що він при взаємодії з активними формами кисню перетворюється в цитотоксичний продукт – пероксинітрит. Комбінування L-аргініну з тіотриазоліном призводить до значного протекціонізму NO, підвищуючи його біодоступність, посилюючи його синтез і нормалізуючи транспорт [Беленічев І.Ф., Кучеренко Л.І., 2008-2020]. Тіотриазолін, який є

тіолвміщуючим антиоксидатом, здатний виступати в ролі транспортної молекули NO. Крім того, покращуючи енергетичний метаболізм (гальмування формування мітохондріальної дисфункції, зниження енергодефіциту за рахунок активації аеробної продукції АТФ, зменшення лактат ацидозу), тіотриазолін здатний зменшувати ступінь ішемічних порушень в системі плацента-плід [Беленічев І.Ф., Сюсюка В.Г., 2018]. Враховуючи, що одним з провідних патогенетичних механізмів формування ЗРП є порушення кровотоку в системі мати-плацента-плід, застосування ангіопротекторів є доцільним та обґрунтованим. Так, при застосуванні препарату «Флебодія 600» доведено нормалізацію порушеної матково-плацентарної гемодинаміки, покращення кровопостачання стовбурових структур мозку плода, оптимізацію кровотоку у вені пуповини завдяки стимуляції власної міогенної активності і підтриманні синхронізації з материнським кардіоритмом, що грає роль у компенсаторно-приспосувальних реакціях та позитивно впливає на стан плода і новонародженого [Ляхно І. В. та співавт., 2011; Манжула Л. В., 2013; Кличева О.І., Хурасева А.Б., 2017]. Препарат має виражений венотонічний, дезагрегантний та токолітичний ефекти, що і визначає провідну роль даного препарату в комплексному лікуванні пацієнток з патологічним перебігом вагітності. Ефективність та безпечність препарату «Флебодія 600» в комплексній терапії доведена численними дослідженнями як серед вагітних з венозною та іншою екстрагенітальною патологією, так і гестаційними ускладненнями (плацентарна дисфункція, ЗРП, прееклампсія, невиношування) [Манухин І.Б., та співавт., 2012; Потапов В.О., Сюсюка В.Г. та співавт., 2014; Фролова Н.А. та співавт., 2015; Ляхно І. В., 2016; Шостак В.А., 2016; Баранова В.В. та співавт., 2017; Іхтіярова Г.А. та співавт., 2020].

Група II (група порівняння) представлена 33 вагітними з ЗРП, ведення вагітності та пологів яких передбачене чинними наказами МОЗ України. Критерієм виключення були важкі соматичні захворювання. Групу III (контрольна) склали 30 вагітних жінок без ЗРП. Середній вік вагітних в I групі склав $26,1 \pm 1,7$ років, у II – $27,7 \pm 1,8$ років і $25,8 \pm 1,0$ років у групі контролю. Різниця в групах за віком, терміном гестації, соціальним та професійним складом встановлено не було ($p > 0,05$). З метою оцінки ефективності запропонованої цитопротективної терапії вагітних з затримкою росту плода, до початку та в динаміці лікування проводилась комплексна оцінка біохімічного гомеостазу, а також проведено аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених. Оцінювання біохімічних показників у вагітних з ЗРП та без неї було проведено спектрофотометричним визначенням показників окислювальної модифікації білків (ОМБ) – альдегідфенілгідразонів (АФГ) і карбоксилфенілгідразонів (КФГ) та рівня відновленого глутатіону (GSH) флюорометричним методом плазми крові в динаміці. Первинна оцінка їх вмісту показала статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчий рівень глутатіону при порівнянні показників вагітних без ЗРП з показниками вагітних з ЗРП (як I, так і II групи), що свідчить про зниження антиоксидантного захисту у даного контингенту жінок (таблиця 1). Подальша оцінка біохімічних показників в динаміці вагітності, дозволила

встановити суттєве прогресування дисбалансу між оксидантами та антиоксидантами серед вагітних II групи (таблиця 2).

Таблиця 1

Показники окислювальної модифікації білків (АФГ і КФГ) та глутатіону відновленого (GSH) плазми крові вагітних до лікування, Ме (Q25; Q75)

Показники	Вагітні з ЗРП (I група) (n = 30)	Вагітні з ЗРП (II група) (n = 33)	Вагітні без ЗРП (III група) (n = 30)
АФГ (спонтанна), у.о./г білка	5,0 (3,6; 6,6)	5,1 (3,7; 6,1)	4,8 (3,8; 5,7)
КФГ (спонтанна), у.о./г білка	10,8 (7,9; 15,8)	11,4 (8,4; 14,6)	7,4 (6,7; 8,7)
АФГ (стимульована), у.о./г білка	3,6 (2,8; 4,7)	3,7 (2,8; 4,4)	3,6 (3,1; 4,3)
КФГ (стимульована), у.о./г білка	6,9 (5,1; 8,8)	7,1 (5,4; 8,9)	6,0 (5,4; 6,9)
GSH, мкМ/мл	1,2 (0,7; 2,7)	1,2 (0,7; 2,8)	2,2 (1,6; 7,0)

Таблиця 2

Показники окислювальної модифікації білків (АФГ і КФГ) та глутатіону відновленого (GSH) плазми крові вагітних після лікування, Ме (Q25; Q75)

Показники	Вагітні з ЗРП (I група) (n = 30)	Вагітні з ЗРП (II група) (n = 33)	Вагітні без ЗРП (III група) (n = 30)
АФГ (спонтанна), у.о./г білка	5,0 (4,0; 5,9)	5,8 ^{1,2} (4,8; 6,9)	5,2 (3,8; 5,7)
КФГ (спонтанна), у.о./г білка	8,7 (7,0; 9,5)	14,1 ^{1,2} (12,7; 17,5)	7,6 (6,8; 8,8)
АФГ (стимульована), у.о./г білка	3,6 (2,9; 4,1)	4,8 ^{1,2} (3,5; 5,3)	3,7 (3,0; 4,3)
КФГ (стимульована), у.о./г білка	6,0 (5,0; 6,9)	10,3 ^{1,2} (9,5; 13,4)	5,9 (5,4; 7,2)
GSH, мкМ/мл	2,8 (1,8; 3,7)	2,1 ^{1,2} (1,6; 2,3)	2,9 (1,9; 4,9)

Примітка:

¹ - $p < 0,05$ по відношенню до аналогічних показників I групи;

² - $p < 0,05$ по відношенню до аналогічних показників III групи.

У вагітних I групи, які отримували запропоновану комплексну, цитопротективну терапію, навпаки, встановлено статистично достовірне

($p < 0,05$) зниження показників ОМБ на тлі зростання рівня глутатіону відновленого, що свідчить про її позитивний вплив. Варто відзначити, що біохімічні показники вагітних з ЗРП, які отримували комбіновану терапію тіотриазоліну, L-аргініну та «Флебодія 600», майже не відрізнялися від таких у здорових вагітних (група III), на відміну від показників вагітних з ЗРП, які не отримали відповідну терапію (група II).

Аналізуючи особливості перебігу гестації в групах дослідження встановлено, що частота невиношування вагітності (НВ) у II групі склала 39,4 % і значно перевищувала відповідні показники I (20,0 %) та III (16,7 %) груп. Гіпертензивні розлади під час вагітності та у пологах діагностовані тільки у вагітних I (6,7 %) та II (9,1 %) груп. Середній показник терміну розродження в I та III групах склав $38,5 \pm 0,6$ тижні та $39,4 \pm 0,5$ тижні, відповідно, а у групі II він був нижчим – $37,2 \pm 0,6$ тижні. Така різниця, насамперед, обумовлена частотою передчасних пологів (ПП) у II групі дослідження, які відбулися у терміні 32-36 тижні. Так, в I групі показник частоти ПП, склав 3,3 % і був в 6 разів нижчим за відповідний показник групи II (21,2 %). У III групі ПП не було. Частота дистресу плода в II групі (18,2 %) в 2,7 рази перевищувала відповідний показник I групи (6,7 %), а в III групі він склав 3,3 %. Серед інших ускладнень у пологах слід зазначити слабкість пологової діяльності та передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП), які вплинули на зростання відсотка ускладнених пологів та оперативного розродження. Загальна частота абдомінального розродження була найвищою у II групі і склала 45,5 %, у I групі – 13,3 % та 6,7 % у III групі. В II групі частота операції кесарів розтин за ургентними показаннями більш ніж у 4 рази перевищувала відповідний показник у I групі (29,5 % та 6,7 % відповідно). Стан новонароджених в групах дослідження оцінювали за шкалою Апгар. Як на 1-й, так і на 5-й хвилині загальний показник за відповідною шкалою був статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчим у II групі, порівнюючи з показниками I та III груп. Такі особливості обумовлені тим фактом, що задовільний стан новонароджених (8-10 балів) на 1-й та на 5-й хвилині у II групі спостерігався значно рідше (36,4 % та 75,8 %), ніж у I (73,3 % та 96,7 %) і III (86,7 % та 96,7 %) групах. Характеризуючи перинатальні ускладнення, встановлено значний відсоток неонатальної енцефалопатії та неонатальної жовтяниці у II групі, а саме 33,3 % та 36,4 %, відповідно. У I групі їх частота склала 10,0 % та 3,3 %, відповідно. В структурі перинатальної патології недоношеність мала місце у 21,2 % новонароджених II групи, що в 6 разів перевищувало відповідний показник I групи (3,3 %). Зазначених ускладнень в III групі встановлено не було. Одним з показників, який може свідчити про ефективність запропонованої терапії – це масо-ростові параметри новонароджених. На підставі антропометричних вимірювань новонароджених встановлено, що середній показник їх маси в II групі склав $2162,2 \pm 105,4$ грамів та був статистично достовірно ($p < 0,05$) нижчим за відповідний показник у I ($2779,2 \pm 103,4$ грамів) та III ($2914,3 \pm 180,2$ грамів) групах. Частота ЗРП, при розрахунку за масо-ростовими параметрами новонароджених, у II групі була найвищою і склала 88,6 %. Зазначений показник у I та III групах склав 60,0 % та 10,0 %, відповідно.

Висновки

Запропонована комплексна цитопротективна терапія, яка включає в себе комбіноване застосування тіотриазоліну та L-аргініну на тлі прийому «Флебодіа 600» (що суттєво підвищує протиішемічну, антиоксидатну і ендотеліопротективну дію комплексної терапії) у жінок з затримкою росту плода має позитивний вплив на окислювально-відновлювальний гомеостаз та тіол-дисульфідну рівновагу системи мати-плацента-плід. Акушерські та перинатальні результати розродження у даного контингенту вагітних характеризуються статистично достовірним ($p < 0,05$) переважанням як показників оцінки за шкалою Апгар та відповідно процесів адаптації, так і результатів антропометричних вимірювань новонароджених, їх масо-ростових параметрів, а також нижчою частотою неонатальної енцефалопатії та народження недоношених немовлят.

За додатковою інформацією звертатися до автора листа: Сюсюка Володимир Григорович <svg.zp.ua@gmail.com>, Запорізький державний медичний університет.