



УКРАЇНА

(19) UA (11) 62504 (13) U
(51) МПК (2011.01)
A61K 31/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ОБУМОВЛЕНОЇ НАДЛИШКОВОЮ КІЛЬКІСТЮ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ В БІОСУБСТРАТАХ

1

2

(21) u201104638

(22) 15.04.2011

(24) 25.08.2011

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ВЕНЦІВСЬКИЙ БОРИС МИХАЙЛОВИЧ,
ОСАДЧУК СЕРГІЙ ВАЛЕНТИНОВИЧ, ВЕНЦІВ-
СЬКА ІРИНА БОРИСІВНА

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

(57) Спосіб лікування плацентарної недостатності,
обумовленої надлишковою кількістю важких мета-

лів в біосубстратах, що включає застосування лі-
карських засобів, який **відрізняється** тим, що до-
датково призначають ентеросорбент "Ентерос-
гель" всередину 3 рази на день в проміжку між
їжею і медикаментами (за 1,5-2 години до і не ра-
ніше ніж через 2 години після їжі або прийому лі-
ків), добова доза "Ентеросгелю" - 45 мг, курс ліку-
вання - не менше 30 днів, під контролем рівня
важких металів в венозній крові вагітних, з компле-
ксом вітамінів і есенційних мінералів "Вітрум пре-
натал форте".

Корисна модель, що заявляється, стосується
медицини, а саме – гінекології та акушерства, і
може бути використана для лікування фетоплаце-
нтарного комплексу у вагітних з плацентарною
недостатністю, обумовленою надлишковою кількі-
стю важких металів в біосубстратах.

Високі рівні забруднення навколишнього сере-
довища в сучасних екологічних умовах великих
міст являють собою реальну небезпеку для здоро-
в'я населення і, в першу чергу, материнського і
дитячого, як найбільш чутливих до антропогенних
впливів [2, 4]. Важкі метали є пріоритетними за-
бруднювачами навколишнього середовища, спо-
стереження за рівнем яких обов'язкове в усіх се-
редовищах. Особливо актуальною ця проблема є
для промислових регіонів, техногенних геохімічних
територій, де забрудненість важкими металами
може значно перевищувати допустимі норми [1, 3].

Для вивчення впливу надлишкової кількості
важких металів в біосубстратах вагітних на функ-
ціональний стан ФПК ми провели дослідження
стану гемодинаміки та гормональної функції фето-
плацентарного комплексу (ФПК), стану плода. Ро-
зробка лікувально-профілактичних заходів щодо
покращання стану ФПК, плода та новонароджено-
го у вагітних з надлишковою кількістю важких ме-
талів в біосубстратах здійснювалася з урахуван-
ням виявлених патогенетичних особливостей
розладів ФПК у даного контингенту вагітних.

Найбільш близьким та вибраним як прототип є
спосіб, який передбачає проведення комплексного

лікування плацентарної недостатності із застосу-
ванням лікарських засобів [4].

Проте цей спосіб має суттєві недоліки, а саме:
часті ускладнення, антибактеріальні засоби не
завжди модулюють імунну систему, а навпаки,
пригнічують її, тривалість лікування, у визначенні
ефективності включення до комплексного лікуван-
ня загрози передчасних пологів.

Задача корисної моделі, що заявляється, по-
лягає у створенні такого способу лікування, який
би дозволив підвищити ефективність лікування,
скоротити термін лікування.

Технічний результат, що досягається, полягає
в більш ефективній схемі лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у ві-
домому способі, який включає застосування лікар-
ських засобів, згідно з корисною моделлю, додат-
ково призначають ентеросорбент "Ентеросгель"
всередину 3 рази на день в проміжку між їжею і
медикаментами (за 1,5-2 години до і не раніше, ніж
через 2 години після їжі або прийому ліків), добова
доза "Ентеросгелю" - 45 мг, курс, лікування - не
менше 30 днів, під контролем рівня важких металів
в венозній крові вагітних, з комплексом вітамінів і
есенційних мінералів "Вітрум пренатал форте".

Спосіб здійснюється наступним чином:

Для контролю ефективності проведеного ліку-
вання нами була виділена контрольна група (І гру-
па) 50 соматично здорових вагітних з фізіологіч-
ним перебігом вагітності з екологічно чистих
регіонів (Яготинський район, Київської області) за

(13) U
(11) 62504
(19) UA

даними Міністерства екології та природних ресурсів України. Лікування було проведено 76 вагітним з надлишковою кількістю важких металів в біосубстратах, які проживали в екологічно несприятливому регіоні (Донецька область). Із них 34 жінкам (група II) проводилося лікування за загальноприйнятою методикою, у 42 пацієнток (група III) - за розробленим способом із застосуванням препаратів «Ентеросгель» та «Вітрум пренатал форте».

Всім вагітним, у яких була діагностована компенсована плацентарна недостатність (ПН) на тлі підвищеного вмісту важких металів в крові (групи II та групи III), починаючи від терміну 30-32 тижні призначали загальноприйняте лікування плацентарної недостатності. Основним напрямком дії таких лікувальних заходів було покращання гемодинаміки у фето-плацентарному комплексі шляхом призначення препаратів з венотонічним, ангіопротекторним, реологічним, вазодилатуючим та антигіпоксичним ефектами.

З цією метою застосовували: вазоактивні препарати (інстенон, актовегін, компламін); токолітики (гініпрал), дезагреганти (трентал, курантил); засоби, що покращують метаболізм (глюкоза, кокарбоксілаза, вітаміни С, Е); оксигенотерапію. Дози та режим введення препаратів підбиралися індивідуально в залежності від ступеня тяжкості плацентарної недостатності.

У вагітних групи III додатково застосовували поліорганосилоксановий адсорбент - гідрогель поліметилсилоксану «Ентеросгель», розроблений Інститутом фізичної хімії НАН України.

«Ентеросгель» призначали всередину 3 рази на день в проміжку між їжею і медикаментами (за

1,5-2 години до і не раніше, ніж через 2 години після їжі або прийому ліків). Перед вживанням столову ложку препарату (15 г) ретельно розмішували в 30 мл води до отримання однорідної суспензії. Добова доза «Ентеросгелю» складала 45 мг. При великих концентраціях важких металів в крові разову дозу підвищували до 30 мг, добову - до 90 мг. Курс лікування складав не менше 30 днів під контролем рівня важких металів в венозній крові вагітних.

Зважаючи на встановлений нами дефіцит цинку і міді у вагітних з надлишковою кількістю ксенобіотичних металів, а також на відомі антагоністичні відносини між токсичними і есенційними металами, вплив дефіциту останніх на метаболічні, енергетичні та інші процеси в організмі, комплекс лікування доповнювали препаратом «Вітрум пренатал форте», до складу якого входять вітаміни та мікроелементи, зокрема, мідь та цинк.

У ході розробки патогенетично обґрунтованого способу лікування плацентарної недостатності на тлі надлишкового рівня токсичних важких металів в організмі вагітних та оцінки його клінічної ефективності аналізували вміст металів в біосубстратах вагітних і новонароджених обох груп (атомно-абсорбційна спектrophотометрія з електронним детектором «Сатурн-2»), перебіг вагітності й пологів, стан новонароджених - за даними медичної документації, а також стан фетоплацентарного комплексу визначався за допомогою УЗД, доплерометрії, рівня гормонів плаценти.

Дослідження вмісту важких металів в біосубстратах вагітних до і після лікування дозволило встановити наступне (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст металів в крові вагітних в процесі лікування (мкг/мл)

Термін вагітності (тижні)	Групи вагітних	Метали					
		Pb	Cd	Cr	Ni	Zn	Cu
30-32	Група II (n=34)	0,48±0,02	0,027±0,02	0,39±0,05	0,62±0,03	7,19±0,36	1,71±0,2
	Група III (n=42)	0,50±0,03	0,025±0,02	0,39±0,06	0,60±0,02	7,21±0,35	1,80±0,3
34-36	Група II (n=34)	0,69±0,04	0,027±0,02	0,47±0,07	0,72±0,05	6,22±0,38	1,47±0,08
	Група III (n=42)	0,42±0,05**	0,024±0,01	0,39±0,06**	0,45±0,04**	7,86±0,42**	1,69±0,09
38-40	Група I контр (n=50)	0,31±0,02	0,023±0,02	0,18±0,94	0,39±0,01	7,58±0,49	1,82±0,6
	Група II (n=34)	0,78±0,08***	0,023±0,01	0,62±0,08***	0,82±0,08***	5,69±0,28***	1,36±0,07***
	Група III (n=42)	0,38±0,02**	0,019±0,01	0,18±0,03**	0,38±0,03**	7,84±0,39**	1,85±0,2**

Примітка:

** - p<0,05 між показниками груп II та III;

*** - p<0,05 між показниками КГ та групи II.

Вже в термін вагітності 30-32 тижні у жінок групи II і групи III спостерігалось підвищення рівня в крові свинцю, хрому, нікелю та незначне зниження цинку та міді відносно цих параметрів в крові вагітних контрольної групи в термін 38-40 тижнів. Починаючи з цього терміну (30-32 тижні), пацієнтки отримували лікування.

В термін 34-36 тижнів можна було спостерігати достовірну різницю в концентрації важких металів в крові вагітних. У досліджених групи III, що отримували протягом місяця препарати «Ентеросгель» та «Вітрум пренатал форте», рівень свинцю, нікелю і хрому знизився, а цинку і міді підвищився відносно пацієнток групи II.

В термін вагітності 38-40 тижнів у жінок групи II спостерігається достовірне підвищення абіоти-

чних важких металів і зниження есенційних по відношенню до контрольної в ті самі терміни. У групі III, де вагітні отримували розроблений метод лікування, рівні важких металів достовірно не відрізняються від контрольної групи.

Дослідження рівня важких металів в плацентах жінок II і III груп дозволило встановити, що у вагітних, які отримували розроблений спосіб лікування, концентрація свинцю, хрому, нікелю, цинку і міді достовірно не відрізнялась від такої в контрольній групі. В той час як в групі II рівень абіотичних важких металів (свинець, хром, нікель) достовірно підвищений, а есенційних (цинк, мідь) - знижений по відношенню до контрольної групи - $p < 0,05$ (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст важких металів в плаценті після лікування (мкг/г)

Термін вагітності (тижні)	Групи вагітних	Метали					
		Pb	Cd	Cr	Ni	Zn	Cu
38-40	Група I контр (n=50)	0,16±0,01	0,047±0,05	0,14±0,04	0,39±0,01	7,58±0,49	1,82±0,6
	Група II (n=34)	0,27±0,03***	0,052±0,004	0,48±0,05***	0,84±0,06***	5,48±0,42***	1,4±0,5***
	Група III (n=42)	0,18±0,02**	0,043±0,003	0,15±0,01**	0,37±0,02**	8,92±0,68**	2,1±0,7**

Примітка:

* - $p < 0,05$ між показниками групи I та КГ;

** - $p < 0,05$ між показниками груп II та III;

*** - $p < 0,05$ між показниками КГ та II.

Подібну картину спостерігали в пуповинній крові новонароджених (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст металів в пуповинній крові новонароджених (мкг/мл)

Строк вагітності (тижні)	Групи вагітних	Метали					
		Pb	Cd	Cr	Ni	Zn	Cu
38-40	Група контр (n=50)	0,32±0,02	0,011±0,01	0,16±0,02	0,32±0,02	6,37±0,28	1,1±0,4
	Група II (n=34)	0,88±0,31***	0,012±0,04	0,47±0,08***	0,87±0,11***	4,29±0,17***	0,78±0,06***
	Група III (n=42)	0,24±0,03**	0,011±0,02	0,18±0,05**	0,29±0,09**	7,92±0,44**	1,3±0,11**

Примітка:

* - $p < 0,05$ між показниками групи I та КГ;

** - $p < 0,05$ між показниками груп II та III;

*** - $p < 0,05$ між показниками КГ та групи II.

Концентрація абіотичних важких металів в пуповинній крові новонароджених групи II достовірно перевищує таку в контрольній групі. У новонароджених, матері яких отримували розроблений метод лікування, концентрація свинцю, хрому, нікелю, цинку і міді достовірно не відрізнялась від їх рівня в контрольній групі.

Таким чином, доповнення загальноприйнятого лікування плацентарної недостатності застосуванням ентеросорбенту "Ентеросгелю" з ком-

плексом вітамінів і есенціальних мінералів "Вітрум пренатал форте" у вагітних з надлишковими рівнями важких металів в біосубстратах організму сприяло виведенню останніх протягом третього триместру вагітності. Це дозволяє розглядати запропоновані препарати, як ефективний біологічний метод профілактики шкідливого впливу важких металів на фетоплацентарний комплекс.

З метою вивчення впливу розробленого методу лікування надлишкової кількості важких ме-

талів в біосубстратах вагітних на функціональний стан ФПК ми провели дослідження гормональної функції плаценти, стану гемодинаміки та стану плода.

Дослідження рівня гормонів у вагітних II та III груп дозволило встановити, що ендокринна функція поступово погіршувалась у пацієнток II групи.

Так, в термін вагітності 30-32 тижні не спостерігали достовірної різниці в стані ендокринної функції ФПК, яка відповідала строку вагітності. У пацієнток II групи в термін 38-40 тижнів вагітності встановлено достовірне зниження, в порівнянні з показниками групи III, рівня естріолу ($85,2 \pm 9,4$ нмоль/л відносно $112,3 \pm 13,8$ нмоль/л, $p < 0,05$); плацентарного лактогену ($204,2 \pm 10,5$ нмоль/л відносно $298,3 \pm 17,8$ нмоль/л, $p < 0,05$). Рівні кортизолу у вагітних II групи були достовірно підвищені в порівнянні з показниками групи III - $749,5 \pm 17,6$ нмоль/л відносно $657,3 \pm 14,9$ нмоль/л ($p < 0,05$). Такі зміни є доказом недостатності та нестійкості ендокринної функції ФПК у вагітних II групи, що є характерним для субкомпенсованої функції плаценти.

Вивчення стану гемодинаміки фетоплацентарної системи у обстежених вагітних проводилося на підставі аналізу спектрів швидкостей кровотоку з урахуванням СДВ та ІР у матковій, пуповинній артеріях, аорті та середній мозковій артерії плода в різні строки вагітності, починаючи від 30-32 тижнів. При оцінці гемодинаміки в фетоплацентарному комплексі в термін 30-32 тижні вагітності для дослідження вибрані жінки з першими ознаками компенсованих порушень системи кровообігу матки, плаценти, плода. В подальшому в залежності від особливостей гемодинаміки індивідуально у кожної вагітної обстеження проводилось через різні інтервали часу від тижня до місяця. При підсумковій оцінці стану гемодинаміки в термін 37-38 тижнів (а в деяких випадках і раніше) встановлені різні ступені фетоплацентарної недостатності в групах II та III.

Узагальнена оцінка порушень фетоплацентарного кровообігу (ФПК) та матково-плацентарного кровообігу (МПК) за класифікацією М.В. Медведєва (1996) в обстежуваних групах виглядала наступним чином. Зміни у вагітних групи II, що лікувались загальноприйнятою методикою, відповідали I ступеню тяжкості (ізолюване порушення МПК або ФПК) у 19 (55,9 %) пацієнток, II ступеню (одночасне порушення МПК та ФПК, що не досягає критичних змін) - у 12 (35,3 %), III ступеню (декомпенсоване порушення МПК та ФПК) - у 3 (8,8 %). У вагітних групи III, що лікувались за розробленою методикою, зміни у фетоплацентарному комплексі відповідали I ступеню тяжкості у 34 (80,9 %) пацієнток, II ступеню - у 8 (19,1 %), III ступеню - не спостерігали, що підтверджує ефективність розробленого методу лікування.

Протягом лікування за період з 30 до 38-39 тижнів вагітності стан плода неодноразово контролювався методами фетометрії та оцінки БПП. Оцінка показників фетометрії, зокрема співвідношення БПР/ДЖ, дозволила встановити, що в групі II цей показник перевищує нормальний, що є

свідомством відставання плодів цієї групи від нормативних показників даного терміну вагітності. В групі III показник БПР/ДЖ наближується до норми. Комплексна оцінка біофізичного профілю плода дозволила встановити, що в групі II у плодів достовірно нижчі загальні показники БПП в порівнянні з контрольною групою ($6,31 \pm 0,30$ балів відносно $9,10 \pm 0,21$ балів, $p < 0,05$) і з групою III ($6,31 \pm 0,30$ балів відносно $9,2 \pm 0,51$ балів, $p < 0,05$), що свідчить про кращий стан плодів, матері яких отримували розроблене лікування.

За частотою розвитку гіпотрофії і її ступенем новонароджені розподілились наступним чином. В групі II, де вагітні з надлишковою кількістю важких металів отримували загальноприйняте лікування, спостерігалась гіпотрофія у 44,1 % новонароджених, серед них у 8,8 % встановлена гіпотрофія III ступеня. В групі III, де вагітні отримували розроблене лікування, частота гіпотрофії спостерігалась в 2,3 рази рідше, що свідчить про ефективність застосування сорбентів і есенційних мікроелементів у вагітних з надлишковою кількістю важких металів у біосубстратах.

Таким чином, використання ентеросорбенту "Ентеросгель" та препарату "Вітрум пренатал форте" з вітамінами і есенційними мінералами в комплексній терапії у вагітних з надлишковою кількістю ксенобіотичних і дефіцитом есенційних важких металів дозволяє підвищити в 2,3 рази ефективність лікування хронічної плацентарної недостатності і попереджати виникнення синдрому затримки розвитку плода. Відмічений нами позитивний вплив внаслідок використання запропонованої лікувальної схеми дозволяє відновлювати здатність плаценти, підтримувати адекватний обмін між матір'ю та плодом, що, враховуючи добру переносимість і безпечність, говорить про доцільність використання даних препаратів в комплексному лікуванні ПН у вагітних з надлишковою кількістю ксенобіотичних і дефіцитом есенційних важких металів у біосубстратах.

Згідно з отриманими даними позитивний ефект введення в традиційний спосіб лікування плацентарної недостатності ентеросорбентів та комплексу вітамінів з есенційними мікроелементами при навантаженні токсичними важкими металами у вагітних спостерігався при застосуванні даного комплексу з 30 тижня вагітності при перших ознаках плацентарної недостатності.

При виборі способу лікування плацентарної недостатності у вагітних ефективним є включення до традиційної схеми препаратів "Ентеросгель" з комплексом вітамінів і есенційних мінералів "Вітрум пренатал форум".

На базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, в умовах відділення патології вагітності Київського міського пологового будинку № 7 було проведено лікування з використанням даного способу 76 вагітних з надлишковою кількістю важких металів в біосубстратах.

Таким чином, доповнення загальноприйнятого лікування плацентарної недостатності застосуванням ентеросорбенту "Ентеросгель" з комплексом вітамінів і есенційних мінералів "Вітрум

пренатал форте" у вагітних з надлишковими рівнями важких металів в біосубстратах організму сприяло виведенню останніх протягом третього триместру вагітності. Це дозволяє розглядати запропоновані препарати як ефективний біологічний метод профілактики шкідливого впливу важких металів на фетоплацентарний комплекс.

Література:

1. Міщенко В.П. Гестаційні мікроелементози і перебіг вагітності в першому триместрі // Педіатрія, акушерство і гінекологія. - 1997. - № 5. - С. 65-66.

2. Панина О.Б., Сичинава Л.Г., Евтеев В.Б. ВЗРП: особенности гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» в ранние сроки беременности // Материалы V Российского Форума «Мать и дитя». - М., 2003. - С. 163-165.

3. Dancis J. On Oxygen and Placental Villous Development Origins of Fetal Hypoxia // Placenta. - 1997. - V. 18. - P. 623-624.

4. Mayhew T.M. Recent applications of the new stereology have thrown fresh light on how the human placenta grows and develops its form // J. of Microscopy. - 1997 - V. 186 - P. 153-163.