

# Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики

А.Л.Унаниян<sup>✉1</sup>, С.Э.Аракелов<sup>2</sup>, Л.С.Полонская<sup>3</sup>, Т.Д.Гуриев<sup>1</sup>, Т.С.Ильичева<sup>1</sup>, Д.В.Бабури<sup>1</sup>, Ю.М.Коссович<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

<sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница №53 Департамента здравоохранения г. Москвы. 115432, Россия, Москва, ул. Трофимова, д. 26

В статье рассматриваются особенности этиологии, патогенеза, возможности терапии и профилактики плацентарной недостаточности – одной из наиболее распространенных и важнейших проблем современного акушерства, характеризующихся изменением структуры и функций плаценты и как следствие – нарушением роста и развития плода. В связи с тем, что в числе ведущих патогенетических механизмов развития плацентарной недостаточности рассматриваются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, ассоциированные с дисфункцией эндотелия, ухудшением реологических свойств крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции, нарушением сосудистого тонуса, обоснованным является применение антикоагулянтов и антиагрегантов.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, гемостаз, дипиридабол, Курантил, бемипарин, антикоагулянты, антиагреганты, низкомолекулярные фракции гепарина.

✉9603526@mail.ru

**Для цитирования:** Унаниян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С. и др. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40.

## Placental insufficiency: features etiology and pathogenesis, therapy and prevention

A.L.Unanyan<sup>✉1</sup>, S.E.Arakelov<sup>2</sup>, L.S.Polonskaya<sup>3</sup>, T.D.Guriyev<sup>1</sup>, T.S.Ilicheva<sup>1</sup>, D.V.Baburin<sup>1</sup>, Yu.M.Kossovich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>People's Friendship University of Russia. 117918, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;

<sup>3</sup>Clinical Hospital №53 of the Department of Health of Moscow. 115432, Russian Federation, Moscow, ul. Trofimova, d. 26

The article discusses the features of the etiology, pathogenesis, treatment options and prevention of placental insufficiency (PI) – one of the most common and the most important problems of modern obstetrics, characterized by changes in the structure and function of the placenta, and as a result - a violation of the growth and development of the fetus. Due to the fact that one of the leading pathogenetic mechanisms of PI are considered violations of uteroplacental and fetoplacental blood flow associated with endothelial dysfunction, deterioration of the rheological properties of blood, red blood cells and platelets hyperaggregation, microcirculatory disorders, violation of vascular tone, sound is the use of anticoagulants and antiplatelet agents.

**Key words:** placental insufficiency, hemostasis, dipyridamole, Curantil, bempiparin, anticoagulants, antiplatelet agents, low molecular weight heparin fractions.

✉9603526@mail.ru

**For citation:** Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S. et al. Placental insufficiency: features etiology and pathogenesis, therapy and prevention. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37–40.

Плацентарная недостаточность (ПН) является одной из наиболее распространенных и важнейших проблем современного акушерства. Согласно общепризнанному определению ПН представляет собой клинико-морфологический синдром, возникающий вследствие разных акушерских осложнений и заболеваний, характеризующийся изменением структуры и функций плаценты и как следствие – нарушением роста и развития плода [1–6].

Происходящие при ПН изменения компенсаторно-приспособительных механизмов на молекулярном и клеточно-тканевом уровнях обуславливают нарушения эндокринной, транспортной, трофической и антиоксидантной функций плаценты. Патологические процессы и нарушения компенсаторно-приспособительных реакций в системе «мать–плацента–плод», как правило, приводят к гипоксии и внутриутробной задержке роста плода [4].

ПН является мультифакторной патологией, к которой могут привести следующие заболевания и состояния [3–6]:

- эндокринные нарушения (сахарный диабет, дисфункция щитовидной железы, патология гипоталамуса и надпочечников);
- сердечно-сосудистые нарушения (артериальная гипер- и гипотензия у беременных, варикозная болезнь и др.);
- аутоиммунные заболевания (антифосфолипидный синдром, системная красная волчанка, склеродермия);
- преэклампсия;

- угроза преждевременного прерывания беременности;
- экстрагенитальная патология (заболевания почек, печени, легких и др.);
- инфекционно-воспалительные заболевания (острая, хроническая и персистирующая инфекции);
- железодефицитная анемия;
- патология матки (миома матки, аденомиоз, пороки развития матки);
- перенашивание беременности;
- многоплодная беременность;
- возраст младше 17 и старше 35 лет;
- злоупотребление алкоголем, табакокурение и наркомания;
- воздействие неблагоприятных физико-химических факторов на ранних сроках беременности;
- отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и др.

Перечисленные состояния имеют разную степень значимости по риску возникновения ПН, кроме того, в формировании патологии плаценты могут одновременно участвовать несколько факторов, но с доминированием одного из них. Ряд состояний являются одновременно как причиной, так и следствием ПН, например преэклампсия, угроза прерывания беременности и т.д.

Выявление ПН является основанием для госпитализации в стационар с целью более детального обследования и лечения. С учетом мультифакторности ПН ее диагностика

основана на комплексном подходе к оценке результатов клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Ранняя диагностика ПН должна проводиться всем женщинам, относящимся к группе повышенного риска перинатальных осложнений. Перечень обследования включает оценку системы гемостаза, гормонального профиля, состояния метаболизма, особенностей в системе «мать–плацента–плод» по данным ультразвукового исследования, доплерографии, кардиотокографии и др. [4].

Важная роль в патогенезе ПН принадлежит срыву на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях адаптационного механизма функциональной активности плаценты.

Большое значение в развитии ПН имеет повышенная склонность организма к тромбозам и тромбоэмболиям. В частности, изменения реологических и коагуляционных свойств крови обуславливают нарушение гемодинамики в сосудах фетоплацентарного комплекса. Предполагается, что более чем в 70% случаев акушерская патология обусловлена наследственными и приобретенными нарушениями в системе гемостаза [1, 3, 7].

Тенденция к гиперкоагуляции крови, увеличивающаяся к концу III триместра, гиперволемиа и снижение периферического сосудистого сопротивления при нормальной беременности носят адаптационно-защитный характер. Однако при осложнении течения беременности дальнейшая активация системы гемостаза и множественное тромбообразование приводят к срыву адаптационно-защитной функции и обуславливают возникновение и/или усугубление плацентарной дисфункции. При хронической ПН возможна задержка внутриутробного развития плода, а при более интенсивном тромбообразовании в сосудах плаценты – отслойка и гибель плода [1, 3].

ПН и нарушения в системе гемостаза по типу тромбозов часто бывают обусловлены антифосфолипидным синдромом, при котором циркулирующие антифосфолипидные аутоантитела оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов плаценты с формированием тромботической окклюзионной васкулопатии, приводя к формированию участков ишемического некроза и инфаркта плаценты. Кроме сосудов системы «мать–плацента–плод» тромбообразование при антифосфолипидном синдроме может встречаться и в сосудистом русле всех жизненно важных органов [7].

В группу высокого риска возникновения тромбофилии входят беременные с привычным невынашиванием беременности, преэклампсией, HELLP-синдромом, преждевременной отслойкой плаценты, многократными попытками экстракорпорального оплодотворения, а также с отягощенным семейным анамнезом по тромбозам и др. В свою очередь, ПН вследствие развития тромбозов сосудов, васкулитов, инфарктов плаценты является причиной самопроизвольных выкидышей, задержки роста плода, внутриутробной гибели плода, преждевременной отслойки плаценты, преэклампсии и прочих осложнений беременности [4].

### Возможности терапии

Арсенал лекарственных средств, применяемых при ПН, достаточно широкий и представлен преимущественно препаратами (спазмолитики, кардиотонические препараты, токолитики, дезагреганты), действия которых направлены на улучшение микро- и макроциркуляции, нормализацию сосудистого тонуса и сократительной активности матки, стабилизацию кислотно-щелочного и электролитного баланса и как следствие – восстановление адекватного газообмена в системе «мать–плацента–плод» и функциональной активности плаценты [2].

Важно отметить, что в лечении ПН не существует препаратов, способных полностью ликвидировать морфологические и функциональные нарушения в системе

«мать–плацента–плод». Терапия ПН, как правило, направлена на торможение прогрессирования патологического процесса и улучшение адаптационных механизмов с целью пролонгирования беременности до оптимального срока родоразрешения [3].

Тактика лечения ПН зависит от выявленного этиологического фактора и особенностей патогенетических механизмов возникновения дисфункции плаценты.

Всем пациенткам с ПН рекомендуют минимизацию отрицательных эмоциональных и тяжелых физических нагрузок, полноценное и сбалансированное питание, лечение сопутствующих экстрагенитальных заболеваний. Важно своевременное выявление и, соответственно, проведение терапии основного патологического процесса (при необходимости с привлечением врачей смежных специальностей), являющегося главной причиной развития ПН.

Лечение ПН должно быть направлено на улучшение транспортной, эндокринной, трофической и антиоксидантной функций плаценты.

С учетом того, что повышение тонуса миометрия ухудшает кровообращение в межворсинчатом пространстве, целесообразно при периодическом или длительном гипертонусе назначение препаратов, способствующих расслаблению мускулатуры матки: спазмолитиков, β-адреномиметиков и др. [4].

При ПН инфекционно-воспалительного генеза необходимо осуществить этиотропный выбор антибактериальных и противовирусных средств, согласно существующим рекомендациям, специфичным для конкретного воспалительного агента. Кроме того, следует рассмотреть возможность проведения иммунотерапии данной категории пациенток.

Принимая во внимание, что одними из главных патогенетических механизмов развития ПН являются нарушения маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, ассоциированные с дисфункцией эндотелия, ухудшением реологических свойств крови, гиперагрегацией эритроцитов и тромбоцитов, расстройством микроциркуляции, нарушением сосудистого тонуса, обоснованным является применение антикоагулянтов и антиагрегантов.

### Антиагреганты

Антиагреганты, кроме торможения агрегации тромбоцитов, способствуют снижению повышенной концентрации фибриногена и, соответственно, улучшению микроциркуляции [8].

Среди антиагрегантов особый интерес представляет дипиридамола в связи с допустимостью его применения на ранних сроках беременности в качестве модулятора неонатального ангиогенеза с целью улучшения микроциркуляции в плаценте, управляемостью антиагрегантного эффекта, практически полным отсутствием побочного действия и возможностью его использования для патогенетической профилактики ПН [9].

Антитромботическое действие препарата также связано с высвобождением предшественника простагландина из сосудистого эндотелия. Дипиридамола, влияя на метаболизм арахидоновой кислоты, увеличивает синтез простаглицина в сосудистой стенке и уменьшает синтез тромбоксана A<sub>2</sub> в тромбоцитах путем подавления тромбоксансинтетазы. В результате снижается адгезия тромбоцитов к эндотелию, субэндотелию и коллагену поврежденной сосудистой стенки, что приводит к увеличению продолжительности жизни тромбоцитов и замедлению их агрегации. Вследствие высвобождения плазминогена из стенки сосудов дипиридамола оказывает фибринолитический эффект [8–11].

Действие дипиридамола направлено на улучшение микроциркуляции, торможение тромбообразования, уменьшение общего периферического сосудистого сопротивле-

ния, расширение сосудов, улучшение доставки кислорода к тканям, предотвращение гипоксии. Дипиридамо́л активирует микроциркуляторные процессы, обусловленные изменением агрегационных свойств форменных элементов крови, увеличивает число активно функционирующих капилляров и скорость кровотока, что способствует восстановлению нормальной структуры и функции тканей [8, 11]. Установлено, что биодоступность дипиридамо́ла улучшается в комбинации с низкими дозами ацетилсалицило́вой кислоты [10].

Наличие у дипиридамо́ла не только антиагрегантного, ангиопротективного, но и иммуномодулирующего эффекта с повышением неспецифической противовирусной резистентности дополнительно аргументирует его выбор при комплексном лечении больных с ПН инфекционного генеза [3].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о повышении эффективности комплексной консервативной терапии ПН при использовании дипиридамо́ла, что позволяет рекомендовать его для лечения больных с ПН с целью восстановления микроциркуляции, профилактики гипоксии, тромботических осложнений и улучшения реологических свойств крови, а также восстановления нормальной структуры и функции плаценты. Рекомендуемая доза применения дипиридамо́ла составляет 50–150 мг/сут [2, 3, 8–11].

В нашей стране наиболее эффективным средством, содержащим дипиридамо́л, является препарат Курантил, производимый компанией «Берлин-Хеми/Менарини» (Berlin-Chemie/Menarini) в соответствии со строжайшими стандартами Good Manufacturing Practice (надлежащей производственной практики). «Берлин-Хеми/Менарини» является гарантом качества производимых лекарственных средств на протяжении многих десятилетий.

### Антикоагулянты

В терапии, направленной на улучшение реологических свойств крови и нормализацию маточно-плацентарного круга кровообращения, особое место занимает применение низкомолекулярных фракций гепарина, которые уменьшают периферическое сопротивление сосудов, способствуют расширению артериол и капилляров и улучшению микроциркуляции, предупреждают артериальный тромбоз, нормализуют венозный отток, корригируют плацентарный кровоток, способствуя восстановлению функциональной активности плаценты и уменьшению степени гипоксии плода. Терапия низкомолекулярными фракциями гепарина должна быть обоснованной, проводиться в оптимальных дозах, под тщательным динамическим контролем показателей гемостаза 1 раз в 2 нед. Существуют убедительные данные о безопасности и эффективности применения низкомолекулярных фракций гепарина в акушерской практике начиная с I триместра беременности [1, 3, 12, 13].

Ярким представителем нового поколения низкомолекулярных фракций гепарина является бемипарин (препарат Цибор, производитель «Берлин-Хеми/Менарини».

Бемипарин, характеризуясь наиболее низким молекулярным весом (3600 дальтон), максимальным периодом полувыведения (более 5 ч) и наиболее высоким соотношением активности анти-Ха:анти-Па-активности (8:1), сочетает в себе высокий антиромботический эффект с минимальным риском кровотечений. Многочисленные исследования свидетельствуют о высокой лечебной эффективности и лучшем профиле безопасности бемипарина по сравнению с любыми другим низкомолекулярными фракциями гепаринами или иными антикоагулянтами [13–16].

В частности, в 2012 г. были опубликованы результаты исследования по применению бемипарина в профилактике привычного невынашивания беременности и ПН,

ассоциированных с антифосфолипидным синдромом. Было обнаружено, что применение во время беременности бемипарина вместо аспирина в низких дозах с целью профилактики ПН и привычного невынашивания у женщин с антифосфолипидным синдромом является безопасным и эффективным методом, обеспечивающим высокую частоту живорождений при отсутствии каких-либо материнских и фетальных осложнений: частота живорождений в группе бемипарина составила 86,3% по сравнению с 72,1% в группе, где женщины принимали аспирин в низких дозах [14].

Аналогичное исследование по применению бемипарина у беременных с тромбофилией провели испанские специалисты, обследовав 38 женщин с повышенным риском тромбоемболических заболеваний. Все пациентки получали бемипарин, длительность терапии составила в среднем 7,5 мес. За все время исследования осложнения наблюдались всего в 3 случаях (1 – экхимоз в месте инъекции и 2 незначительных маточных кровотечения, обусловленных патологией плаценты). Роды проходили безопасно и без осложнений, связанных с применением низкомолекулярного гепарина. Итоговым заключением авторов является констатация того, что терапия тромбофилических состояний у беременных женщин с использованием низкомолекулярного гепарина бемипарина безопасна и эффективна [13].

Безусловно, представленные данные свидетельствуют о возможности и целесообразности использования бемипарина у беременных с тромбофилией для высокоэффективной профилактики тромботических осложнений в акушерской практике.

### Заключение

Таким образом, раннее выявление и своевременная терапия ПН в соответствии с основными патогенетическими механизмами возникновения и прогрессирования ПН позволяют предупредить декомпенсированные формы маточно-плацентарной дисфункции и способствуют повышению вероятности благоприятного исхода беременности.

Вместе с тем проблема лечения ПН все еще остается недостаточно решенной, в связи с чем медикаментозная коррекция и патогенетическая профилактика возможных нарушений у женщин, относящихся к группам повышенного риска по развитию ПН, должны быть начаты до наступления беременности, что позволит существенно снизить частоту осложнений беременности, состояний плода и новорожденного.

### Литература/References

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоемболии в акушерско-гинекологической клинике. Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоемболических осложнений. Руководство для врачей. М.: МИА, 2007. / Makatsariia A.D., Bitsadze V.O., Akin'shina S.V. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoi klinike. Molekuliarno-geneticheskie mekhanizmy i strategii profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenii. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: MIA, 2007. [in Russian]
2. Петрухин В.А., Мельников А.П., Гришин В.Л. и др. Влияние препарата «Курантил» на состояние внутрисосудистого кровотока. Московский областной НИИ акушерства и гинекологии. Гинекология. 2007; 4. / Petrukhin V.A., Mel'nikov A.P., Grishin V.L. i dr. Vliianie preparata «Kurantil» na sostoianie vnutrisosudistogo krovotoka. Moskovskii oblastnoi NII akusherstva i ginekologii. Gynecology. 2007; 4. [in Russian]
3. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. Рус. мед. журн. 2010; 18 (4): 157–62. / Serov V.N., Tiutiunnik V.L., Mikhailova O.I. Sovremennye predstavleniia o lechenii placentarnoi nedostatochnosti. Rus. med. zhurn. 2010; 18 (4): 157–62. [in Russian]
4. Сидорова И.С., Макаров И.О. Клинико-диагностические аспекты фето-плацентарной недостаточности. М.: МИА, 2005. / Sidorova I.S., Makarov I.O. Kliniko-diagnosticheskie aspekty fetoplacentarnoi nedostatochnosti. M.: MIA, 2005. [in Russian]

5. Herrera EA, Krause B, Ebensperger G et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol* 2014; 5: 149; doi: 10.3389/fphar.2014.00149.
6. Parker SE, Werler MM. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014; 38 (3): 133–8; doi: 10.1053/j.semperi.2014.03.004.
7. Levy RA, dos Santos FC, de Jesús GR, de Jesús NR. Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndromeduring Pregnancy: Diagnostic Concepts. *Front Immunol* 2015; 6: 205; doi: 10.3389/fimmu.2015.00205. eCollection 2015. Review.
8. Born G, Patrono C. Antiplatelet drugs. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (Suppl. 1): S241–S251.
9. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141 (Suppl. 2): e89S–119S; doi: 10.1378/chest.11-2293.
10. Müller TH, Su CA, Weisenberger H et al. Dipyridamole alone or combined with low-dose acetylsalicylic acid inhibits platelet aggregation in human whole blood ex vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30 (2): 179–86.
11. Weyrich AS, Denis MM, Kuhlmann-Eyre JR et al. Dipyridamole selectively inhibits inflammatory gene expression in platelet-monocyte aggregates. *Circulation* 2005; 111 (5): 633–42.
12. Ciccone MM, Cortese F, Corbo F et al. Bempiparin, an effective and safe low molecular weight heparin: a review. *Vascul Pharmacol* 2014; 62 (1): 32–7; doi: 10.1016/j.vph.2014.03.001. Epub 2014.
13. Villa J, Marco A, Santamaria A et al. Service. Gynaecology and Obstetrics Department, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain, 2006. Haemostasis and Thrombosis Unit, Haematology.
14. Alalaf SK. Bempiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012; 285 (3): 641–7; doi: 10.1007/s00404-011-2055-y. Epub 2011.
15. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR et al. Bempiparin versus enoxaparin as thromboprophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 72; doi: 10.1186/s12884-015-0515-2.
16. Cruz M, Fernández-Alonso AM, Rodríguez I et al. Postcesarean thromboprophylaxis with two different regimens of bempiparin. *Obstet Gynecol Int* 2011; 2011: 548327. Epub 2011.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Унанян Ара Леонидович** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: 9603526@mail.ru

**Аракелов Сергей Эрнестович** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии РУДН, глав. врач ГП №68. E-mail: info@gp68.mosgorzdrav.ru

**Полонская Лусине Суреновна** – канд. мед. наук, зав. гинекологическим отд-нием ГКБ №53. E-mail: ml.7951447@gmail.com

**Гуриев Таймураз Дудаевич** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Ильичева Татьяна Сергеевна** – студентка лечебного фак-та ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Бабурин Дмитрий Валерьевич** – ассистент каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

**Коссович Юлия Михайловна** – аспирантка каф. акушерства и гинекологии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова