

# Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности

Т.П.Зефирова<sup>✉</sup>, М.Е.Железова

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 420012, Россия, Казань, ул. Муштари, д. 11

<sup>✉</sup>tzefirova@gmail.com

Плацентарная недостаточность осложняет значительное количество беременностей и приводит к гипоксии и задержке развития плода. При однотипности своих клинических проявлений плацентарная недостаточность является многофакторным состоянием. Одной из важных причин дисфункции плаценты считается нарушение реологических свойств крови. Текучесть крови ухудшается при анемическом синдроме и синдроме гемо-концентрации, что необходимо учитывать при выборе терапии у женщин с подобными состояниями. Другой причиной альтерации плаценты считается активация тромбоцитов матери. В этих случаях оправдано использование препаратов с дезагрегантным действием. Дипиридамо- л положительно влияет на реологию крови и снижает активность тромбоцитов, поэтому может быть использован для профилактики и лечения плацентар- ной недостаточности у названных категорий беременных женщин.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, беременность, реология крови, гемоконцентрация, анемический синдром, агрегация тромбоци- тов, дипиридамо- л.

**Для цитирования:** Зефирова Т.П., Железова М.Е. Новые аспекты патогенеза плацентарной недостаточности. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 46–49. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.46-49

## Short survey

### New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency

T.P.Zefirova<sup>✉</sup>, M.E.Zhelezova

Kazan State Medical Academy – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Fe- deration. 420012, Russian Federation, Kazan, ul. Mushtari, d. 11

<sup>✉</sup>tzefirova@gmail.com

#### Abstract

Placental insufficiency complicates the significant amount of pregnancies and leads to a hypoxia and fetal growth retardation. At uniformity of the clinical mani- festations, a placental insufficiency is a multifactorial state. The considerable reason of a placental disfunction is halting of rheological properties of blood. Flo- wability of blood worsens at an anemic syndrome and a syndrome of hemoconcentration, it is necessary to consider at the choice of therapy at women with si- milar states. Other reason of alteration of a placenta is an activation of mother's thrombocytes. Dipiridamole positively influences a hemorheology and reduces activity of thrombocytes therefore it can be used for prevention and treatment of a placental insufficiency to the categories of women listed above.

**Key words:** placental insufficiency, pregnancy, hemorheology, hemoconcentration, anemic syndrome, thrombocytes aggregation, dipiridamole.

**For citation:** Zefirova T.P., Zhelezova M.E. New aspects of the pathogenesis of placental insufficiency. Consilium Medicum. 2018; 20 (6): 46–49. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.46-49

Плацентарная недостаточность (ПН) – клинический синдром, который обусловлен морфологическими и функциональными изменениям в плаценте, в результате которых нарушаются все ее функции: транспортная, трофическая, антиоксическая, эндокринная и метаболическая. Проблема дисфункции плаценты находится в фокусе внимания специалистов и подвергается всестороннему изучению на протяжении нескольких десятилетий. Известно, что ПН осложняет каждый третий случай акушерской и экстрагенитальной патологии и является основной причиной нарушений состояния плода во время беременности. В частности, с ПН связаны внутриутробная гипоксия, синдром задержки роста плода, интранатальные повреждения плода и перинатальные осложнения. Данные последних лет указывают на то, что ПН может быть одной из основных причин преждевременных родов, особенно тех, которые происходят после 32 нед беременности [1]. ПН отражается на состоянии здоровья человека на протяжении всей последующей жизни. Исследования шведских ученых U.Lithell и соавт. (1999 г.), проанализировавших количественные и качественные характеристики жизни людей в XX в., доказали, что малая масса тела при рождении как интегральный показатель внутриутробного неблагополучия является более значительным фактором риска уменьшения продолжительности жизни и повышенной заболеваемости, чем ожирение, курение, алкоголизм, гипертоническая болезнь [2].

Несмотря на то что негативные последствия ПН не вызывают сомнений, до настоящего времени не имеется от-

четливого понимания способов профилактики и лечения данного синдрома. В значительной мере это связано с той традиционной точкой зрения, которая впервые была изложена на собрании Европейской ассоциации акушеров-гинекологов в 1999 г. Там был определен важный постулат современной перинатологии – отсутствие ожидаемого эффекта от антенатальных мероприятий по улучшению состояния плода. Неэффективность лечения ПН эксперты объясняли его запаздыванием. Действительно, улучшить маточно-плацентарный кровоток в III триместре беременности и тем более компенсировать явную задержку роста плода не представляется возможным. Однако нельзя не учитывать, что клинические формы ПН в большинстве своем формируются постепенно и существует значительный промежуток времени от начала альтерации плаценты до развития страдания плода. Именно этот период и может представлять практический интерес в плане проведения лечебных мероприятий. Кроме того, достижения современной науки открывают новые перспективы понимания молекулярных механизмов функционирования плаценты. И имеющийся в настоящее время прогресс в этой области призван дать толчок разработке новых методов лечения ПН. Уже сегодня можно говорить о таких инновационных технологиях, как специфическая фармакологическая поддержка функции плаценты (аргинином, силденафилом, правастатином), генная терапия с таргетной доставкой сосудистого эндотелиального фактора роста, модуляция плацентарных

транспортёров питательных веществ, коррекция митохондриальной дисфункции [3].

Нельзя не учитывать, что ПН – многофакторный процесс, поэтому понимание патогенетических вариантов ее развития является ключевым моментом для выбора рациональной стратегии. В этой связи видится три основных направления, по которым должен двигаться научный поиск:

- 1) изучение причин и частных механизмов формирования ПН;
- 2) выделение факторов риска ПН и разработка правил прогноза;
- 3) идентификация доклинических признаков дисфункции плаценты для их ранней коррекции и предупреждения прогрессирования.

Среди разных форм ПН привлекает внимание гемодинамическая форма, проявляющаяся в маточно-плацентарном бассейне. Суть ее определяется нарушением текучих свойств крови. Уникальность крови как неньютоновской жидкости заключается в том, что ее вязкость является переменной величиной, зависящей от диаметра сосуда, по которому она осуществляет движение. Максимальные показатели вязкости фиксируются в мелких сосудах. При увеличении диаметра сосудов вязкость крови экспоненциально снижается, достигая в итоге постоянной величины [4]. Помимо диаметра сосуда на величину вязкости радикальное влияние оказывает концентрация крови. Примечательно, что и высокая, и низкая концентрации одинаково неблагоприятно сказываются на реологических свойствах крови. Так, G.Gonzales и соавт. (2009 г.) на основании анализа исходов 295 651 родов продемонстрировали, что высокий уровень материнского гемоглобина является независимым фактором риска для неблагоприятных перинатальных исходов в той же степени, что и низкий уровень этого параметра [5].

Высокий уровень гемоглобина и высокий гематокрит во время беременности, особенно во II ее триместре, способствуют повышению вязкости крови в системе микроциркуляции и маточно-плацентарном звене. Кроме того, при гемоконцентрации значительно возрастает ригидность красных клеток и снижается их способность к деформации в потоке [6]. С клинических позиций отсутствие физиологической гемодилюции в средние сроки беременности (уровень гемоглобина более 120 г/л) соотносится с риском преждевременных родов, задержкой развития плода, его низкой массой, а также тяжелой преэклампсией. Последняя никогда не возникает, если гемоглобин во II триместре определяется на уровне ниже 110 г/л [7, 8]. Если же повышенные концентрационные характеристики крови обнаружались в конце беременности, то высока вероятность нарушения функции центральной нервной системы новорожденного, причем это заметно уже в первые часы после рождения [9]. Причиной могут служить не только микроциркуляторные сдвиги, но и токсические эффекты излишков железа. Третий триместр беременности является критическим периодом для развития нервной системы, когда центральная нервная система наиболее уязвима именно для внешних воздействий. Это связано с высокой скоростью образования синапсов и миелинизации нервных волокон, а также быстрым ростом мозга (до 260% в III триместре) [10].

Причины гемоконцентрации во время гестации многообразны и далеко не всегда доступны идентификации. Помимо полиморфизма гена гемохроматоза (HFE) к их числу можно отнести различные гипоксические состояния, гемоглобинопатии, эндокринные заболевания, патологию почек, артериальную гипертензию, обезвоживание и многое другое. Это значит, что повышенный гемоглобин и беременность – нередкая комбинация.

Результаты наших собственных исследований показали, что в группе из 280 женщин со сроками беременности

16–24 нед уровень гемоглобина, превышающий одно стандартное отклонение от средней величины (а именно 126,6 г/л), имел место у 18,5% пациенток. Причем у каждой пятой из них отмечены очень высокие показатели, достигающие 140–149 г/л. Мы провели наблюдения за течением гестации у этих беременных и сравнили результаты с данными, полученными от 50 случайно выбранных беременных женщин, имеющих уровень гемоглобина во II триместре 110–126,6 г/л [11]. Оказалось, что средняя масса новорожденных у женщин с гемоконцентрацией была значительно ниже. Она составила 3057 г ( $\pm 95\%$  доверительный интервал 2927,9–3186,2 г) по сравнению с 3480 г ( $\pm 95\%$  доверительный интервал 3362,1–3614,6 г;  $t=4,79$ ,  $p=0,001$ ) у пациенток со стандартным уровнем гемоглобина. Число детей с подтвержденным диагнозом синдрома задержки роста плода достигло 43%. Гипоксия при рождении имела у 52% новорожденных, в каждом третьем случае она была среднетяжелой или тяжелой. В группе сравнения детей с низкой массой тела оказалось только 6%. Основной причиной худших перинатальных исходов у женщин с гемоконцентрацией явилось нарушение реологических свойств крови, что было подтверждено измерением ее вязкости в широком диапазоне скоростей сдвига. Визуализация кровотока в микроциркуляторном русле путем биомикроскопии конъюнктивы глазного яблока показала, что повышенный уровень гемоглобина соотносился с выраженными сосудистыми изменениями, которые заключались в неравномерности калибра и извитости мелких венул, артериальной вазоконстрикции, увеличении числа артериоло-венулярных анастомозов, что приводило к запустеванию капиллярной сети – уменьшению числа функционирующих капилляров. Внутрисосудистый патологический компонент был широко представлен сладж-феноменом в венулах и капиллярах. Таким образом, наши данные подтвердили тот факт, что синдром задержки роста плода, низкая масса тела при рождении и внутриутробная гипоксия плода у беременных с гемоконцентрацией носят патогенетически обоснованный характер и связаны с худшими условиями кровотока в организме женщины, включая маточно-плацентарный бассейн.

Интересно, что нарушение текучих свойств крови и повышение ее вязкости в сосудах малого калибра происходят не только при гемоконцентрации, но и в прямо противоположной ситуации – при анемическом синдроме. Последствия для внутриутробного плода и новорожденного носят аналогичный характер. Проявления ПН при снижении концентрационных показателей по большей части нельзя объяснить падением оксигенации. Известно, что для эффективного кислородного обмена оптимальным является уровень гемоглобина от 109 до 85 г/л и только дальнейшее его снижение приводит к клеточной гипоксии и прогрессированию анаэробного окисления [12]. В то же время клиницистам хорошо знакомо повреждающее действие анемии беременных, ассоциированной с высокой частотой перинатальных осложнений даже при незначительных формах патологии. Речь идет о нарушении роста массы мозга и процессов миелинизации, рождении детей с низкой массой тела, отставании в психомоторном развитии, нейросенсорной тугоухости. Причинными факторами здесь называются тканевый дефицит железа у плода и нарушение реологических свойств крови в микроциркуляторном русле матери. N.Sharawy (2016 г.) показал, что в системе микроциркуляции у беременных с анемией обнаруживаются внесосудистые, сосудистые и внутрисосудистые нарушения. При снижении уровня гемоглобина формируются очаги микрозастоя и кровоизлияний, неравномерность и аневризмы капилляров и венул, повышение их извитости, распространенный сладж-феномен, уменьшение числа функционирующих венул и увеличение их диаметра

[13]. Возникает парадоксальная на первый взгляд ситуация – текучесть крови снижается параллельно падению ее концентрационных характеристик. На самом деле этот феномен имеет вполне логичное объяснение. При увеличении относительной доли плазмы, содержащей высокомолекулярные белки, возрастает скорость седиментации эритроцитов, что особенно заметно в условиях их низкой концентрации. Параллельно с этим изменяется еще одно важное свойство, во многом определяющее текучесть крови, – деформируемость (жесткость) эритроцитарных мембран.

Таким образом, изменение концентрации крови в сторону ее повышения или снижения сопряжено с худшими условиями микроциркуляции в организме женщины в целом и в маточно-плацентарном бассейне в частности. Следовательно, беременным женщинам с высокими показателями гемоглобина и гематокрита, а также при анемическом синдроме целесообразно назначать терапию, направленную на улучшение микроциркуляции и профилактику ПН. В противном случае возрастают риски внутриутробного страдания плода и задержки его роста.

Среди препаратов, обладающих реологическими эффектами, особое место занимает дипиридамола. Это хорошо изученное лекарственное средство давно и прочно вошло в акушерскую практику. Фармакологической основой его действия является ингибирование захвата аденозина тромбоцитами, эритроцитами и клетками эндотелия с увеличением его локальных концентраций. Аденозин влияет на  $A_2$ -рецепторы тромбоцитов, способствуя тем самым стимуляции аденилатциклазы и увеличению концентрации циклического 3,5-аденозинмонофосфата. Этот механизм определяет ингибирование агрегации тромбоцитов и поддерживает локальное вазодилатирующее влияние дипиридамола. Сосудорасширяющий эффект препарата, кроме того, связан с его способностью потенцировать синтез эндотелиоцитом оксида азота. Клинически важным свойством является ангиогенная активность, которая определяется стимуляцией образования капилляров и коллатеральных артерий. Сегодня доказано, что дипиридамола оказывает протективное действие в отношении развития эндотелиальных дисфункций, в частности преэклампсии во время беременности. Наряду с ацетилсалициловой кислотой он рекомендован для этих целей Всемирной организацией здравоохранения. Известно, что в комбинации с низкомолекулярным гепарином дипиридамола способствует снижению частоты антенатальных потерь, преждевременных родов и низкой массы плода у женщин с высоким риском ПН [14–16]. Нельзя оставить без внимания антиоксидантные свойства дипиридамола, которые изучаются на протяжении нескольких десятилетий. Выявлено его защитное действие в отношении перикисного окисления мембранных и митохондриальных липидов клеток крови. Установлена способность ингибировать образование свободных радикалов в тромбоцитах и клетках эндотелия [17].

Препарат Курантил® N, зарегистрированный в России, является пероральной формой дипиридамола. Он обладает дозозависимым эффектом, поэтому режим терапии выбирается индивидуально, но в стандартных ситуациях доза, как правило, не превышает 150 мг/сут. Необходимо отметить, что лечение и профилактика ПН, возникшей вследствие нарушения плацентарного кровообращения, – официальное показание к назначению Курантила N беременным, и оно обозначено в инструкции к этому лекарственному средству. Курантил® N является единственным антиагрегантом, зарегистрированным для применения во время беременности, он рекомендован Приказом «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"...» от 1 ноября 2012 г. №572н, приложение №5.

Новое понимание основных механизмов, регулирующих маточно-плацентарный кровоток, и оценка влияния малоперфузии на состояние плаценты могут привести к улучшению диагностики ПН на ранней стадии беременности и революции в превентивном лечении. Не вызывает сомнения, что препарат Курантил® N, обладающий набором уникальных свойств, идеально вписывается в эту стратегию. Но есть все основания полагать, что для использования в акушерской практике препаратов с антиагрегантным эффектом открываются еще более широкие горизонты.

Прогресс современной науки позволяет расшифровывать сложные механизмы межклеточных коммуникаций. В настоящее время достаточно хорошо изучен «язык» общения клеток матери и плода. Он складывается из обмена информацией через экстрацеллюлярные везикулы [18]. Как оказалось, в случае дисфункции плаценты (вне зависимости от этиологии) трофобласт формирует экстрацеллюлярные везикулы, которые активируют материнские тромбоциты. Последние, в свою очередь, выделяют аденозинтрифосфат, инициируют в трофобласте древнейшие пуринергические механизмы и запускают в конечном итоге воспалительную инфламмосомальную реакцию. Что это значит? Тромбоцит – ключевая фигура в развитии воспалительного процесса на границе материнских и плодных тканей, т.е. главный фактор альтерации плаценты. В статье «Новое понимание гестационных сосудистых заболеваний» S.Kohli и V.Isermann (2017 г.) пишут о том, что тромбоцитопосредованный воспалительный механизм предопределяет новую связь между активацией коагуляции и стерильным воспалением при гестационных сосудистых заболеваниях. Авторы подчеркивают роль антиагрегантных средств в профилактике и лечении осложнений беременности. По их мнению, терапия, направленная на ингибирование тромбоцитов, может обеспечить новую стратегию в современном акушерстве [19].

Таким образом, научные достижения последних лет вселяют надежду на то, что будут найдены пути преодоления проблем, казавшихся нерешаемыми, а практическое здравоохранение получит действенные инструменты борьбы с акушерскими осложнениями в целом и ПН в частности.

#### Литература/References

- Morgan TK. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol* 2016; 33 (3): 258–66.
- Lithell UB, Vagero D, Koupiolova I, Leon DA. Social determinants of birthweight, ponderal index and gestational age in Sweden in the 1920s and the 1980s. *Acta Paediatr* 1999; 88 (4): 445–53.
- John VI, Tsilou E, Fisher S et al. Placental Origins of Adverse Pregnancy Outcomes: Potential Molecular Targets – An Executive Workshop Summary of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 1–46.
- Ройтман Е.В., Фирсов Н.Н., Деметьева М.Г. Термины, понятия и подходы к исследованию реологии крови в клинике. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2000; 3 (3): 5–12. / Roitman E.V., Firsov N.N., Dementeva M.G. Terminy, ponyatiya i podhody k issledovaniyam reologii krovi v klinike. *Tromboz, gemostaz i reologiya*. 2000; 3 (3): 5–12. [in Russian]
- Gonzales GF, Steenland K, Tapia V. Maternal hemoglobin level and fetal outcome at low and high altitudes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: 1477–85.
- Муравьев А.В., Кислов Н.В., Тихомирова И.А. и др. *Рос. журн. биомеханики*. 2013; 17 (2, 60): 75–83. / Muravev A.V., Kislov N.V., Tihomirova I.A. i dr. *Ros. zhurn. biomehaniki*. 2013; 17 (2, 60): 75–83. [in Russian]
- Soliman AA, Csorba R, Yilmaz A et al. Rheologic results and their correlation to hemostatic changes in patients with moderate and severe preeclampsia: an observational cross-sectional study. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015; 59 (1): 1–15.
- Cordina M, Bhatti S, Fernandez M et al. Association between maternal haemoglobin at 27–29 weeks' gestation and intrauterine growth restriction. *Pregnancy Hypertens* 2015; 5 (4): 339–45.
- Aranda N, Hernández-Martínez C, Arija V et al. Haemoconcentration risk at the end of pregnancy: effects on neonatal behaviour. *Public Health Nutr* 2017; 20 (8): 1405–13.

10. Rao R, Georgieff MK. Early nutrition and brain development. In the Effects of Early Adversity on Neurobehavioral. Psychology Press 2015; May 7: 346.
11. Зефирова Т.П., Сабиров И.Х., Железова М.Е. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода. Эффективная фармако-тер. 2016; 14: 22–6. / Zefirova T.P., Sabirov I.H., Zhelezova M.E. Vliyaniye narushenij reologicheskikh svoystv krovi materi na vnutritrubnoe razvitiye ploda. Effektivnaya farmakoter. 2016; 14: 22–6. [in Russian]
12. Салов И.А., Лысенко Л.В., Маршалов Д.В., Петренко А.П. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией. Фундаментальные исследования. 2014; 4 (1): 163–6. / Salov I.A., Lysenko L.V., Marshalov D.V., Petrenko A.P. Zavisimost tkanevoj oksigenacii ot urovnya gemoglobina u beremennyh i rozhenic s anemiej. Fundamentalnye issledovniya. 2014; 4 (1): 163–6. [in Russian]
13. Sharawy N. Effects of haemoglobin levels on the sublingual microcirculation in pregnant women. J Clinl Hemorheol Microcircul 2016; 64 (2): 205–12.
14. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD006780.
15. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia – World Health Organization. 2011.
16. Cohen H, O'Brien P. Disorders of Thrombosis and Hemostasis in Pregnancy. A Guide to Management 2015; 64 (1): 435–8.
17. Петрухин В.А., Новикова С.В., Павлова Т.В., Леонова В.Ю. Акушерство и гинекология. 2017; 3 (2): 44–8. / Petruhin V.A., Novikova S.V., Pavlova T.V., Leonova V.Yu. Akusherstvo i ginekologiya. 2017; 3 (2): 44–8. [in Russian]
18. Adam S, Elfeky O, Kynhal V et al. Rewiev: Fetal-maternal communication via extracellular vesicles – Implications for complications of pregnancies. Placenta 2017; 54: 83–8.
19. Kohli S, Isermann B. Placental hemostasis and sterile inflammation: New insights into gestational vascular disease. Thromb Res 2017; 151: 30–3.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Зефирова Татьяна Петровна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №1 КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: tzefirova@gmail.com

**Железова Мария Евгеньевна** – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии №1 КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО