

Возможности и перспективы лечения плацентарной недостаточности

С.В. Новикова, Е.Б. Цивцивадзе, В.Ю. Леонова, А.А. Ефанов

Адрес для переписки: Светлана Викторовна Новикова, sv_novikova@list.ru

В статье рассмотрены вопросы лечения плацентарной недостаточности. У 27 беременных в сроке гестации 32–34 недели выявлена плацентарная недостаточность при помощи трехмерной доплерометрии. Все они были пролечены дипиридамолом в течение четырех недель. Положительный эффект терапии зафиксирован при повторном ультразвуковом исследовании. У 55,6% новорожденных ранний неонатальный период протекал без осложнений, что является следствием адекватно проведенной и патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, дипиридамолом, трехмерная доплерометрия, ранний неонатальный период

Введение

На долю патологии плаценты, включая ее недостаточность, приходится от 30 до 60% в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности [1–3]. Благодаря прогрессу в современной перинатологии удалось решить многие проблемы, связанные с гестационным процессом и антенатальной охраной плода. Сегодня можно определить условия, влияющие на уровень перинатальных потерь, и следует констатировать, что в развитых странах и отдельных медицинских учреждениях РФ широкое внедрение в акушерскую практику современных диагностических и лечебных технологий позволило добиться снижения перинатальной заболеваемости и смертности [4].

Первичные звенья в патогенезе плацентарной недостаточности – сниженный маточно-плацентарный кровоток, отставание в формировании котиледонов и плодово-плацентарного кровообращения [3]. На этом фоне обычно усилено развитие компенсаторно-приспособительных механизмов в плаценте, особенно в ранние сроки беремен-

ности. В результате чрезмерной стимуляции компенсаторно-приспособительных механизмов происходит преждевременное созревание плаценты, что приводит к срыву адаптационных реакций. Формируется синдром плацентарной недостаточности, имеющий морфологические и функциональные проявления. К основным морфологическим проявлениям можно отнести гипоплазию плаценты, редукцию сосудистого русла плаценты и отсутствие с его стороны компенсаторных реакций. Что касается функциональных проявлений, то это прежде всего церебральные повреждения плода. В настоящее время наиболее признанными механизмами этих повреждений являются гипоксический и ишемический и инфекционный. Нельзя также не сказать о врожденных и наследственных заболеваниях. Крайним проявлением экстремального состояния фетоплацентарного комплекса является антенатальная гибель плода [5].

Предотвратить нежелательное влияние на плод лекарственных средств, проникающих через плаценту, –

важная задача, которая занимает центральное место в тактике фармакотерапии у беременных с фетоплацентарной недостаточностью. Однако и без учета влияния лекарств на плод (имеются в виду случаи терапии по витальным показаниям) фармакотерапия имеет особенности, обусловленные перестройкой обмена веществ в организме беременной, а также связанные с участием плаценты и плода в кинетике применяемых препаратов.

Проблема фармакологической защиты организма при фетоплацентарной недостаточности имеет два четко разграниченных аспекта: профилактический и лечебный. Профилактический аспект – это соблюдение условий, способствующих предупреждению фетального дистресса: прегравидарная подготовка, современные диагностические возможности, прогнозирование перинатальных осложнений, адекватная тактика ведения. Учитывая определенную стадийность в развитии фетоплацентарной недостаточности, можно также говорить о лечебно-профилактическом аспекте.

Современная фармакотерапия фетоплацентарной недостаточности базируется на четырех основных направлениях:

- 1) коррекция метаболических и гемодинамических нарушений, связанных с заболеванием матери;
- 2) воздействие на патологические изменения маточно-плацентарного кровообращения;
- 3) улучшение снабжения плода кислородом и энергетическими веществами, что определяет повышение адаптационных возможностей в системе «мать – плод» и устойчивости плода к гипоксии;



4) поддержание метаболического и биохимического равновесия в плодной системе, благоприятствующего течению обменных процессов.

Исходя из основных положений патогенеза фетоплацентарной недостаточности и ее следствия, каковым является задержка внутриутробного роста плода, можно выделить основное звено приложения терапии этого состояния – улучшение кровотока в системе «мать – плацента – плод». Улучшение маточно-плацентарного кровотока достигается применением различных комбинаций медикаментозных средств [6], среди которых особое место занимает дипиридамола. Дипиридамола был представлен на рынке как вазодилататор в 1959 г. Последующие исследования продемонстрировали его антиагрегантную активность, ассоциированную со снижением адгезии тромбоцитов, что расширило показания к его применению [7, 8].

В акушерстве и гинекологии дипиридамола показан к применению для профилактики тромбозов, нарушений микроциркуляции любого генеза, профилактики и лечения плацентарной недостаточности при осложненной беременности. Терапевтическая доза составляет 75 мг/сут (максимальная рекомендованная суточная доза 225 мг), продолжительность приема – четыре – шесть недель с возможным повторным назначением курса лечения.

Дипиридамола оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов, тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицлина. В механизме действия существенное значение имеет ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации. Кроме того, стимулируется высвобождение простаглицлина эндотелиальными клетками, угнетается образование тромбосана А2. Дипиридамола оказывает вазодилатирующее действие на коронарные сосуды путем ингибирования аденозиндезаминазы. При этом тормозится обратный захват аденозина эритроци-

тами, повышается его концентрация в крови. Аденозин тормозит аденилатциклазу и в свою очередь увеличивает содержание циклического аденозинмонофосфата в тромбоцитах. Наряду с этим аденозин влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению катехоламинов. Вазодилатирующее действие дипиридамола также связано с его способностью потенцировать выработку оксида азота эндотелиоцитами [9].

Дипиридамола также обладает антиоксидантной активностью. Открытые более 20 лет назад его антиоксидантные свойства продолжают активно изучаться как в экспериментах на животных моделях, так и в клинической практике. Дипиридамола устраняет продукты свободнорадикального окисления путем передачи электронов от гидрофильных и гидрофобных молекул, вследствие чего повышается васкулярная протекция. Протективный эффект выявлен преимущественно в отношении перекисного окисления мембран и митохондриальных липидов эритроцитов и других клеток крови. Кроме того, дипиридамола ингибирует образование свободных радикалов в тромбоцитах и эндотелиальных клетках, что приводит к улучшению окислительно-восстановительных клеточных реакций. Во многих экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что нейтрализация свободных радикалов предупреждает и развитие патологической вазореактивности, и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [10].

Основная цель назначения дипиридамола во время беременности состоит в улучшении плацентарного кровотока и предупреждении дистрофических изменений в плаценте, устранении гипоксии тканей плода и накоплении в них гликогена. Препарат может с эффектом применяться у беременных с высоким риском плацентарной недостаточности (с внутриутробными инфекциями, преэклампсией, аутоиммунными заболеваниями, экстрагенитальными заболеваниями – сахарным диабетом, метаболическим синдромом), а также при высоком риске

тромбообразования. Эффекты препарата универсальны и реализуются вне зависимости от причин, вызвавших нарушение плацентарного кровотока.

Цель исследования

Улучшение перинатальных исходов при плацентарной недостаточности путем разработки терапевтических подходов, включающих применение препарата Курантил® N25 (дипиридамола), который назначался беременным с фетоплацентарной недостаточностью по 50 мг три раза в сутки в течение четырех недель.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 27 беременных с фетоплацентарной недостаточностью в сроке гестации 32–34 недели. Диагноз плацентарной недостаточности был установлен на основании клинико-лабораторных данных: эхографических признаков задержки внутриутробного роста плода различной степени тяжести, структурных изменений в плаценте в виде «раннего» старения и кальциноза, особенностей строения пуповины, маловодия. Кроме того, были отмечены признаки хронической гипоксии плода по данным кардиомониторного наблюдения, симптомы истощения гормональной функции плаценты по данным иммуноферментных исследований, патологические значения плодово-плацентарного кровотока по данным импульсной доплерометрии. Медиана возраста пациенток – 26 лет (25-й перцентиль – 23 года, 75-й перцентиль – 30 лет). Первородных было 14 (51,9%), первые роды произошли у 22 (81,5%) пациенток, вторые роды – у пяти (18,5%). У 13 (48,1%) женщин анамнез был отягощен искусственными абортами. 70,4% пациенток ранее перенесли гинекологические заболевания. Все 27 (100%) беременных страдали различными экстрагенитальными заболеваниями: ожирением (14,8%), заболеваниями эндокринной системы (14,8%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (48,1%), заболеваниями почек и мочевыводящих путей (18,5%), заболеваниями сердечно-

акушерство

сосудистой системы (37%), гипертонической болезнью (22,2%).

Течение беременности осложнилось присоединением преэклампсии у 15 (55,6%) пациенток. У 20 (74,1%) беременность протекала на фоне угрозы ее прерывания с ранних сроков. Необходимость контроля состояния внутривагитальной гемодинамики в процессе терапии для своевременной оценки влияния медикаментозных препаратов очевидна. В ходе исследования оценивалась эффективность лечебного воздействия препарата Курантил® N25 (дипиридамола) на уровень внутривагитальной гемодинамики и состояние плодово-плацентарной гемодинамики. Для контроля над эффективностью лечения использовалась методика трехмерной доплерометрии. Исследование проводилось на ультразвуковом приборе Voluson-730, оснащенный специализированным трехмерным датчиком (RAB 4-8p). Кровоток исследовался в пяти зонах: центральной, двух парацентральных и двух периферических. Вычислялись индекс васкуляризации, индекс кровотока и васкуляризационно-поточный индекс. Исходя из основных положений патогенеза плацентарной недостаточности и задержки внутриутробного роста плода как ее следствия, можно выделить основное звено приложения терапии

этого состояния – улучшение маточно-плацентарного кровотока и нормализация реологических и гемостазиологических нарушений. В связи с этим в комплекс терапии был включен дипиридамола. Пациенткам был назначен Курантил® N25 (дипиридамола) по 50 мг три раза в сутки в течение четырех недель. Исследование объемного внутривагитальной гемодинамики у беременных с фетоплацентарной недостаточностью проводилось до лечения и через две недели применения препарата Курантил® N25 (дипиридамола). После этого лечение продолжалось еще в течение двух недель.

Результаты и их обсуждение

До назначения препарата Курантил® N25 (дипиридамола) показатели внутривагитальной гемодинамики были низкими, преимущественно в центральной зоне плаценты (гиповаскуляризация плаценты). Изменения внутривагитальной гемодинамики, полученные через две недели после проведения терапии, представлены в табл. 1. Во всех пяти зонах плаценты после двухнедельной терапии дипиридамолом частота низких уровней внутривагитальной гемодинамики уменьшилась с 4,3 до 2 раз. Частота нормативных значений увеличилась с 1,1 до 6 раз. В периферических зонах плаценты,

в правой парацентральной, а также в центральной зоне появились участки гиперваскуляризации.

Как видно из табл. 2, показатели внутривагитальной гемодинамики: индекс васкуляризации, индекс кровотока и васкуляризационно-поточный индекс – во всех зонах плаценты достоверно повышались после применения препарата Курантил® N25 (дипиридамола) ($p < 0,001$) (рис. 1 и 2).

Полученные результаты свидетельствуют о возможности с помощью неинвазивной диагностической методики – 3D-энергетической доплерометрии контролировать гемодинамические процессы в плаценте, выявлять нарушения плацентарного кровотока, мониторировать компенсаторные реакции плаценты и тем самым способствовать своевременному назначению патогенетически обоснованной терапии дипиридамолом.

У 15 (55,6%) пролеченных беременных роды произошли через естественные родовые пути. У 12 (44,4%) пациенток было запланировано родоразрешение путем операции кесарева сечения, однако в связи с родовым излитием околоплодных вод или самопроизвольным развитием родовой деятельности четырех пациенток прооперировали в экстренном порядке. Основным показанием

Таблица 1. Объемная внутривагитальная гемодинамика до лечения и через две недели после терапии препаратом Курантил® N25 (дипиридамола)

Участок плаценты	Гиповаскуляризация, %		Нормоваскуляризация, %		Гиперваскуляризация, %		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Периферическая зона s	51,9	14,8	48,1	55,6	–	29,6	< 0,0002
Парацентральная зона s	56,5	13,0	26,1	87,0	17,4	–	0,0003
Центральная зона	74,1	29,6	25,9	66,7	–	3,7	0,0002
Парацентральная зона d	88,9	29,6	11,1	66,7	–	3,7	0,0002
Периферическая зона d	87,0	43,5	8,7	34,8	4,3	21,7	0,0003

Таблица 2. Показатели объемного внутривагитального кровотока до и после лечения*

Участок плаценты	Индекс васкуляризации			Индекс кровотока			Васкуляризационно-поточный индекс		
	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p	до лечения	после лечения	p
Периферическая зона s	3,8 (3,3–5,9)	5,4 (3,5–10,8)	< 0,02	36,7 (35,7–41,5)	40,2 (33,4–44)	–	1,5 (1,1–2,2)	2,2 (1,2–3,7)	< 0,03
Парацентральная зона s	4,4 (2–5,8)	5,9 (4,5–8,7)	< 0,01	30,3 (30,1–44,3)	39 (34,8–41)	< 0,02	1,7 (0,8–2)	2,4 (1,6–3,4)	< 0,04
Центральная зона	2 (1,6–3,85)	4,4 (4–6,3)	< 0,001	34,7 (27,7–37,2)	37,1 (30,9–43,2)	< 0,01	0,6 (0,2–5,5)	1,5 (1,3–3,5)	< 0,001
Парацентральная зона d	2,9 (1,5–3,4)	5,2 (3,1–8,2)	< 0,002	35,5 (33,9–37,6)	37,4 (34,7–40)	< 0,01	1 (0,5–1,2)	2 (1,2–3,2)	< 0,001
Периферическая зона d	1,7 (1,2–15)	5,5 (2–9,3)	< 0,001	33,8 (28,2–38)	34,8 (34,7–36)	–	1,4 (0,3–2,35)	1,9 (1,15–3,2)	< 0,01

* Данные представлены в виде медианы (25–75-й перцентиль).



к операции явилась прогрессирующая фетоплацентарная недостаточность у всех пациенток, в том числе у четырех (14,8%) в сочетании с тазовым предлежанием плода.

У четырех (14,8%) пациенток дети родились недоношенными. Все дети родились с признаками задержки внутриутробного роста плода: у 15 (55,6%) новорожденных первой степени, у восьми (29,6%) – второй степени и у четырех (14,8%) детей – третьей степени. Признаки гипотрофии второй степени были выявлены у восьми (29,6%) новорожденных и третьей степени – у четырех (14,8%).

15 (55,6%) детей родились в удовлетворительном состоянии с оценкой состояния по шкале Апгар 8–9 баллов. У десяти (37,0%) новорожденных при рождении диагностирован гипоксический синдром, оценка по шкале Апгар составила 7–8 баллов. Двое (7,4%) новорожденных родились в состоянии асфиксии, оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте составила 6–7 баллов.



Рис. 1. Трехмерная организация сосудистой системы плаценты до лечения

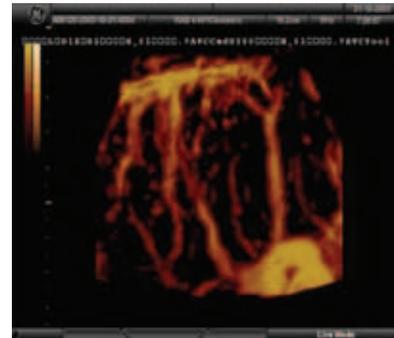


Рис. 2. Трехмерная организация сосудистой системы плаценты после лечения

15 (55,6%) новорожденных были своевременно выписаны домой в удовлетворительном состоянии. 12 (44,4%) новорожденных были переведены на этапное лечение.

Выводы

Несмотря на положительный эффект от проводимой терапии по данным 3D-энергетической доплерометрии, только у 55,6% новорожденных ранний неонатальный период протекал

без осложнений. Это можно объяснить особенностями состояния беременных, имевших отягощенный соматический, гинекологический и репродуктивный анамнез и составлявших группу высокого риска перинатальной патологии. Рождение более половины здоровых новорожденных у этого контингента женщин, безусловно, является следствием адекватно проведенной и патогенетически обоснованной терапии. ☺

Литература

1. Формирование и патология плаценты / под ред. В.И. Краснополяского. М.: Медицина, 2007.
2. Серов В.Н. Диагностика и лечение плацентарной недостаточности // РМЖ. 2002. Т. 10. № 7. С. 340–343.
3. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1999.
4. Курцер М.А. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2001.
5. Компенсаторные механизмы развития плода в условиях фетоплацентарной недостаточности / под ред. В.И. Краснополяского. М.: Медкнига, 2008.
6. Зефирова Т.П., Сабиров И.Х., Железова М.Е. Влияние нарушений реологических свойств крови матери на внутриутробное развитие плода // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 14. Акушерство и гинекология. № 1–2. С. 22–27.
7. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. Vol. 24. № 7. CD006780.
8. Liu Y., Oh S.J., Chang K.H. et al. Antiplatelet effect of AMP-activated protein kinase activator and its potentiation by the phosphodiesterase inhibitor dipyridamole // Biochem. Pharmacol. 2013. Vol. 86. № 7. P. 914–925.
9. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // Pharmacol. Res. 2014. Vol. 87. P. 144–150.
10. Ciacciarelli M., Zerbini C., Violi F., Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity // Curr. Top. Med. Chem. 2015. Vol. 15. № 9. P. 822–829.

Opportunities and Prospects Therapy of Placental Insufficiency

S.V. Novikova, E.B. Tsivtsivadze, V.U. Leonova, A.A. Efanov

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

Contact person: Svetlana Viktorovna Novikova, sv_novikova@list.ru

The article is devoted to the expediency of treating placental insufficiency. In 27 pregnant women at the gestational age of 32–34 weeks, placental insufficiency was detected with the three-dimensional dopplerometry. All of them were treated with dipyridamole for 4 weeks. The positive effect of therapy was recorded with a second ultrasound study. In 55.6% of newborns early neonatal period progressed without complications. This is consequents of adequately end pathogenetically substantiated therapy.

Key words: placental insufficiency, dipyridamole, three-dimensional dopplerometry, early neonatal period