

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 4



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 4

www.gynecology.su

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.su>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ПЛАЦЕНТАРНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Плацентарная недостаточность является острым или хроническим процессом, приводящим к прогрессирующему нарушению функции плаценты, снижению трансплацентарного транспорта кислорода и питательных веществ от матери к плоду. Вследствие этого развивается гипоксемия, гипоксия и задержка внутриутробного развития плода с расстройством развития нервной системы ребенка в качестве исхода. В данной статье приводятся современные подходы к классификации, диагностике и ведению женщин с плацентарной недостаточностью на фоне осложненной беременности. Лечение плацентарной недостаточности включает антиагреганты, низкомолекулярные гепарины и витаминно-минеральные комплексы. Дипиридамолом является наиболее предпочтительным антиагрегантом, который может назначаться в I-III триместрах. Должная прегравидарная подготовка способна помочь предотвратить плацентарную недостаточность у женщин с осложненной беременностью.

Ключевые слова

Плацентарная недостаточность, осложненная беременность, низкомолекулярные гепарины, дипиридамолом.

Статья поступила: 20.10.2016 г.; в доработанном виде: 29.11.2016 г.; принята к печати: 20.12.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 72-82.

PLACENTAL INSUFFICIENCY IN COMPLICATED PREGNANCY AND POSSIBILITY OF TREATMENT WITH DIPYRIDAMOLE

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V.

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

Placental insufficiency is an acute or chronic process leading to progressive deterioration in placental function and a decrease in transplacental transfer of oxygen and nutrients to the fetus. The resulting fetal hypoxemia is hypoxia and reduction in fetal growth with abnormal neurodevelopment during childhood as outcome. Current approaches in classification, diagnostics and management of placental insufficiency in women with complicated pregnancy are presented in the review article. Treatment of placental insufficiency includes antiplatelet agents, low molecular weight heparins and vitamin and mineral supplementation. Dipyridamole is most preferred antiplatelet agents that could be prescribed in I-III trimesters. Proper preconception can help to prevent placental insufficiency in women with respective risk-factors.

Key words

Placental insufficiency, pregnancy complications, low molecular weight heparins, dipyridamole.

Received: 20.10.2016; **in the revised form:** 29.11.2016; **accepted:** 20.12.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh., Khamani I.V. Placental insufficiency in complicated pregnancy and possibility of treatment with dipyridamole. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 4: 72-82 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail: gemostasis@mail.ru (Makatsariya A.D.).

Введение

Плацентарная недостаточность является для роже-ниц и новорожденных серьезной проблемой во всем мире. Плацентарная недостаточность представляет собой острый или хронический клинико-морфологи-ческий симптомокомплекс, возникающий в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма. Исхо-дом плацентарной недостаточности является развитие острой или хронической гипоксии плода, а также

задержка внутриутробного развития. Также часто употребляются термины «фетоплацентарная недоста-точность», «маточно-плацентарная недостаточность», которые ставятся под сомнение вследствие того, что не в полной мере отражают весь комплекс изменений в системе «мать – плацента – плод» [22].

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) плацентарная недостаточность кодифицируется в классе «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» (см. табл. 1).

Класс XVI Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (P00-P96)		
P00-P04	Поражения плода и новорожденного, обусловленные состояниями матери, осложнениями беременности, родов и родоразрешения	
	P02	Поражения плода и новорожденного, обусловленные осложнениями со стороны плаценты, пуповины и плодных оболочек
P05-P08	Расстройства, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода	
	P05	Замедленный рост и недостаточность питания плода
	P07	Расстройства, связанные с укорочением срока беременности и малой массой тела при рождении, не классифицированные в других рубриках

Таблица 1. Плацентарная недостаточность в МКБ-10 (адаптировано из источников 14,15).

Хроническая плацентарная недостаточность является одной из наиболее частых причин внутриутробной гипоксии, задержки роста плода и других серьезных осложнений. При хронической плацентарной недостаточности имеются расстройства в системе «мать – плацента – плод» [1,22].

Эпидемиология

Распространенность плацентарной недостаточности является довольно высокой, при этом большую роль играют генез и ассоциированные заболевания. Так, плацентарная недостаточность при невынашивании встречается в 50-77% случаев, при преэклампсии – в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25-45%. Особенно часто хроническая плацентарная недостаточность встречается у женщин с вирусной или бактериальной инфекцией. В 60% плацентарная недостаточность приводит к задержке развития плода. Среди детей, родившихся

у женщин, перенесших плацентарную недостаточность, перинатальная смертность достигает 10,3% у доношенных и 49% у недоношенных [3,8,26].

Классификация

В настоящее время применяется несколько подходов к классификации плацентарной недостаточности – по времени и механизму возникновения, по клиническому течению, по степени гемодинамических нарушений в артериях, по наличию задержки развития плода и т.п. Критерии классификации, рекомендуемые к использованию Клиническими рекомендациями по акушерству Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ) 2015 г., приведены в таблице 2 [1].

По срокам и механизму возникновения различают первичную и вторичную плацентарную недостаточность. Первичная развивается до 16-й нед. беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации. Вторичная плацентарная недостаточ-

Критерий	Классификация	Характеристика
По срокам и механизму возникновения	Первичная плацентарная недостаточность	Возникает до 16-й недели беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации
	Вторичная плацентарная недостаточность	Развивается на фоне сформировавшейся плаценты (после 16-й недели беременности) под влиянием экзогенных факторов
По клиническому течению	Острая плацентарная недостаточность	Связана с преждевременной отслойкой, инфарктами плаценты
	Хроническая плацентарная недостаточность	<i>Хроническая компенсированная плацентарная недостаточность</i> В плаценте обнаруживают умеренные инволютивно-дистрофические изменения и значительные компенсаторно-приспособительные реакции: васкуляризацию ворсин, развитие синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе «мать – плацента – плод» выявляют начальные изолированные нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения без признаков централизации кровообращения. Могут быть начальные признаки гипоксии плода (КТГ), отставание роста плода при фетометрии отсутствует или минимальное (задержка роста плода – ЗРП 1-й степени)
		<i>Хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность</i> В плаценте инволютивно-дистрофические изменения выраженные и сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями: нарушение созревания ворсин, утолщение синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе «мать – плацента – плод» определяют сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, которые могут сопровождаться признаками централизации кровообращения плода. Могут быть признаки умеренно выраженной гипоксии плода (КТГ), по данным УЗИ: ЗРП 1-2-й степени, маловодие
		<i>Хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность</i> В плаценте обнаруживают выраженные инволютивно-дистрофические изменения при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях: слабая васкуляризация ворсин, низкое содержание синцитиокапиллярных мембран, склероз стромы ворсин, редукция сосудистого русла, преобладание неразветвляющего ангиогенеза. При доплерометрии кровотока определяют критическое состояние плодово-плацентарного кровообращения на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, признаки централизации кровообращения плода. По данным КТГ: признаки выраженной гипоксии плода; при УЗ-фетометрии: ЗРП 3-й степени, маловодие

Таблица 2. Классификация плацентарной недостаточности (ПН) (адаптировано из источника 1).

ность развивается после 16-й нед. беременности на фоне сформировавшейся плаценты под влиянием экзогенных факторов. По клиническому течению различают острую и хроническую компенсированную, субкомпенсированную и декомпенсированную плацентарную недостаточность.

Морфологическими признаками острой недостаточности плаценты являются нарушения маточно-плацентарного кровообращения: усилено кровенаполнение, темно-красный или фиолетово-красный цвет плаценты на разрезе, крупные гематомы на материнской поверхности и под амнионом. При микроскопическом исследовании выявляется диффузная гиперемия ворсинчатого хориона. Компенсаторная васкуляризация ворсин характеризуется увеличением количества терминальных ворсин, содержащих 5 и более капилляров, с развитием очагового ангиоматоза. Также может быть увеличено количество ворсин с одной или несколькими синцитиокапиллярными мембранами (более 60-70%). Как правило, масса плода составляет около 4 кг, что может обуславливать затяжные роды. Масса последа также обычно больше нормы в 1,5-2 раза. Гиперемия ворсинчатого хориона, развивающаяся в процессе родов, сопровождается увеличением размеров ворсин и сужением межворсинчатых промежутков. Это приводит к уменьшению объема материнской крови, циркулирующей в интервиллезном пространстве, и способствует развитию быстро прогрессирующей гипоксии плода. Исходом острой плацентарной недостаточности нередко является внутриутробная гибель плода. При успешном родоразрешении новорожденные имеют сниженную оценку по Апгар, в постнатальном периоде у них имеется риск по нарушению адаптации и гипоксии вплоть до развития постгипоксической энцефалопатии [16]. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) развивается вследствие хронической или острой гипоксии (асфиксии) с сопутствующими явлениями вторичной ишемии, характеризуется повреждением нервной ткани и патологическим повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Вследствие выхода забарьерных нейроспецифических антигенов в периферический кровоток и формирования аутоиммунного ответа происходит хронизация патологического процесса с исходами в виде детского церебрального паралича (ДЦП), эпилепсии и т.п., проявляющимися инвалидизацией и снижением качества жизни [4,5].

Хроническая плацентарная недостаточность может развиваться в различные сроки беременности, протекает длительно и может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной [27]. При компенсированной плацентарной недостаточности в плаценте обнаруживают умеренные инволютивно-дистрофические изменения и значительные компенсаторно-приспособительные реакции: васкуляризацию ворсин, развитие синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе

«мать – плацента – плод» выявляют начальные изолированные нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровообращения без признаков централизации кровообращения. Могут быть начальные признаки гипоксии плода (КТГ), отставание роста плода при фетометрии отсутствует или минимальное (задержка роста плода – ЗРП 1-й степени). При субкомпенсированной плацентарной недостаточности (ПН) в плаценте инволютивно-дистрофические изменения выраженные и сочетаются с компенсаторно-приспособительными реакциями: нарушение созревания ворсин, утолщение синцитиокапиллярных мембран. При доплерометрии кровотока в системе «мать – плацента – плод» определяют сочетанные нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения, которые могут сопровождаться признаками централизации кровообращения плода. Могут быть признаки умеренно выраженной гипоксии плода (КТГ), по данным УЗИ – ЗРП 1-2-й степени, маловодие. При декомпенсированной ПН в плаценте обнаруживают выраженные инволютивно-дистрофические изменения при слабо развитых компенсаторно-приспособительных реакциях: слабая васкуляризация ворсин, низкое содержание синцитиокапиллярных мембран, склероз стромы ворсин, редукция сосудистого русла, преобладание неразветвляющегося ангиогенеза. При доплерометрии кровотока определяют критическое состояние плодово-плацентарного кровообращения на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, признаки централизации кровообращения плода. По данным КТГ: признаки выраженной гипоксии плода; при УЗ-фетометрии: ЗРП 3-й степени, маловодие.

Этиология и факторы риска

По этиологии различают первичную и вторичную плацентарную недостаточность. К формированию первичной плацентарной недостаточности могут приводить ряд эндогенных факторов, таких как генетическая предрасположенность, инфекции, эндокринные факторы, вызывающие нарушения плацентации, ангиогенеза, васкуляризации и дифференцировки ворсин хориона.

Формированию вторичной плацентарной недостаточности способствуют осложнения беременности и экстрагенитальные заболевания, которые приводят к нарушению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения.

Следует отметить, что возможен переход первичной плацентарной недостаточности во вторичную, также как и формирование вторичной плацентарной недостаточности на фоне протекающих на ранних сроках беременности патологических процессов.

Наиболее значимыми факторами риска развития плацентарной недостаточности является спектр заболеваний и состояний, которые перечислены в таблице 3 [18,23,28,32].

Эндокринные расстройства	Сахарный диабет
	Дисфункция щитовидной железы
	Патология гипоталамуса и надпочечников
Сердечно-сосудистые заболевания	Артериальная гипер- и гипотензия
	Варикозная болезнь
Аутоиммунные заболевания	Антифосфолипидный синдром (АФС)
	Системная красная волчанка (СКВ)
	Склеродермия
Осложненная беременность	Презеклампсия
	Угроза преждевременного прерывания беременности
	Перенашивание беременности
	Многоплодная беременность
Патология матки	Миома матки
	Аденомиоз
Возрастные факторы	Возраст младше 17 и старше 35 лет
Патологические зависимости	Табакокурение
	Злоупотребление алкоголем
	Наркомания
Воздействие неблагоприятных физико-химических факторов на ранних сроках беременности	Плохая экологическая обстановка
	Вредные производства
Прочие факторы	Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез
	Экстрагенитальная патология
	Железодефицитная анемия (ЖДА)
	Хронические инфекционно-воспалительные заболевания

Таблица 3. Факторы риска развития плацентарной недостаточности.

Патогенез

Выделяют три ведущих патогенетических механизма развития плацентарной недостаточности. Это плацентарно-мембранный механизм, когда снижается способность синцитиокапиллярной мембраны к транспорту метаболитов, клеточно-паренхиматозный, обуславливающий нарушение клеточной активности трофобласта, и гемодинамический механизм, когда развиваются нарушения в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного бассейнов кровообращения. В частности, имеет место недостаточность инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в спиральные артерии плацентарного ложа, реологические нарушения, патологическая незрелость ворсинок с сопутствующим нарушением их перфузии, патология плацентарного барьера и эндокринная дисфункция [13].

Инфекционная патология (заболевания мочевыделительной системы – хронический пиелонефрит,

хронические вирусные гепатиты, хронические урогенитальные инфекции, воспалительные заболевания шейки матки, вульвовагиниты и т.п.), восходящая бактериальная инфекция в экстраплацентарных оболочках, могут обуславливать повреждение плаценты. Морфологически при этом развиваются повреждения трофобласта (восходящая амниотическая инфекция): интервиллезит, разрушается синцитио-капиллярная мембрана и происходит накопление фибриноида. Различные инфекции обуславливают разные механизмы развития клеточно-плацентарной недостаточности. Так, при герпесвирусной инфекции ведущим является клеточно-паренхиматозный механизм, когда развивается специфическая воспалительная реакция против возбудителя и индукция апоптоза в клетках-мишенях. На фоне ВИЧ-инфекции преобладает плацентарно-мембранный механизм, при котором повреждение синцитиокапиллярной мембраны

происходит в результате гигантоклеточного метаморфоза и гибели эндотелиоцитов, активной репликации вируса в плацентарных макрофагах, сопровождающейся их гибелью и элиминацией, увеличением экспрессии антиангиогенного фактора TGFβ.

Клиническая картина

Острая плацентарная недостаточность может характеризоваться симптомами преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (ПОНРП) – различной степени выраженности болевым синдромом, развивающейся слабостью, головокружением, рвотой, при тяжелом течении – выраженными признаками геморрагического и болевого шока [25]. Развивается гипертонус матки, появляются признаки прогрессирующей гипоксии плода.

При хронической плацентарной недостаточности беременные, как правило, предъявляют жалобы, характерные для акушерских и экстрагенитальных заболеваний, на фоне которых она развивается. При декомпенсации могут ощущаться частые и беспорядочные шевеления плода с последующим снижением активности и брадикардией при отсутствии терапии, что отражает прогрессирование гипоксии. Также одним из наиболее характерных проявлений является развитие задержки развития плода, клинически проявляющееся отставанием размеров живота от средних показателей для текущего срока беременности [1,18,25].

Диагностика

Важно своевременно выявить наличие факторов риска развития плацентарной недостаточности при сборе анамнеза. Учитывая особенности клинической картины, нельзя пренебрегать физикальным обследованием. Следует оценивать размер окружности живота, тонус матки, наличие выделений из половых путей, количество шевелений плода и характер сердцебиения [1,23].

Основными лабораторными и инструментальными методами диагностики плацентарной недостаточности являются ультразвуковая доплерометрия (УЗД), кардиотокография (КТГ), УЗИ-фетометрия, определение уровня плацентарных гормонов, общей и плацентарной щелочной фосфатазы, а также биомаркеров гипоксии-ишемии.

В диагностике плацентарной недостаточности может применяться МРТ. Данным методом оценивают интенсивность сигнала и морфологические изменения [31].

Также применяется 3D-доплерография. В ходе недавно завершившегося клинического исследования было показано, что 3D-доплерография позволяет выполнить оценку объема плацентарной васкуляризации, оценить кровоток и провести дифференциальную диагностику при кальцификации плаценты [30,33].

В ходе доплерографии выделяют четыре степени гемодинамических нарушений [1]:

- I степень – нарушение маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока;
- II степень – нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока;
- III степень – централизация плодово-плацентарного кровотока, нарушение маточного кровотока;
- IV степень – критические нарушения плодово-плацентарного кровотока (нулевой или реверсный диастолический кровоток в артерии пуповины и/или аорте).

Пульсация в вене пуповины после 16-й недели беременности, отсутствие ортоградного кровотока во все фазы сердечного цикла в венозном протоке указывают на декомпенсацию со стороны сердечно-сосудистой системы и нарушение оксигенации плода. Для выявления централизации кровообращения выполняют доплерографию средней мозговой артерии (СМА) плода.

Оценка кровотока в системе «мать – плацента – плод» с помощью УЗИ с фетометрией и доплерографией в качестве скрининговых методов проводится во II-III триместрах беременности. Женщина должна получить направление в стационар третьего уровня, если в ходе скрининга выявлена плацентарная недостаточность и задержка развития плода III степени [1,22].

Лечение

Ведение беременных с плацентарной недостаточностью включает медикаментозную профилактику в 1-2 триместрах. В 3-м триместре показаны медикаментозная терапия и досрочное родоразрешение. Лечение должно быть направлено на восстановление кровотока в системе «мать – плацента – плод» и улучшение функционального состояния плода для максимально возможного пролонгирования беременности. При плацентарной недостаточности с нарушениями гемодинамики I-II степени возможно сохранение беременности до 37 недель и естественные роды. Вместе с тем, критическое нарушение кровотока в артерии пуповины, централизация кровообращения плода, нарушение кровотока в венозном протоке являются показаниями к досрочному прерыванию беременности [1,16].

В составе комплексной терапии плацентарной недостаточности применяются низкомолекулярные гепарины (НМГ) – далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия в индивидуально подобранных дозах. Также используются витамины и микроэлементы, включая органические соли магния и витамин B6 [6,7,9].

С целью коррекции расстройств гемодинамики используют вазоактивные и метаболические лекарственные средства, препараты, регулирующие тонус матки, а также антиагреганты. Применяемые в акушерстве антиагреганты должны характеризоваться рядом требованием, среди которых:

- отсутствие тератогенного и эмбриотоксического действия;

- нормализация соотношения простагландинов за счет увеличения синтеза простациклина PGI_2 , который подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию;
- улучшение микроциркуляции и плацентарного кровотока;
- отсутствие риска кровотечения и ослабления гипотензивного эффекта препаратов, используемых для лечения преэклампсии.

Особенности действия различных антиагрегантов, которые широко назначаются специалистами, представлены в таблице 4.

Простациклин PGI_2 является мощным ингибитором агрегации тромбоцитов, который также оказывает сосудорасширяющее действие за счет увеличения уровня внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), а также потенцирует вазодилатацию за счет увеличения локальных уровней аденозина (см. рис. 1) [19].

В наиболее полной мере требованиям к применяемому в акушерстве антиагрегантам отвечает дипиридамо́л – производное пиримидопиримидина. Механизм действия дипиридамо́ла основан на увеличении локальной концентрации аденозина, активирующего аденилатциклазу в тромбоцитах, что, в свою очередь, ведет к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ. Кроме того, за счет ингибирования фосфодиэстеразы (ФДЭ) дипиридамо́л предотвращает расщепление цАМФ. Увеличенный уровень цАМФ внутри клетки удерживает тромбоциты от активации. Помимо этого, за счет ингибирования ФДЭ в сосудистой стенке дипиридамо́л приводит к увеличению синтеза простациклина PGI_2 и уровня цГМФ в миоцитах сосудов, что обуславливает вазодилатацию (см. рис. 2 А). Также

дипиридамо́л потенцирует NO/цГМФ-опосредованный путь вследствие увеличения стимулирования эндотелиальным NO гуанилатциклазы (ГЦ) в тромбоцитах и клетках гладких мышц сосудов, что, в свою очередь, приводит к увеличению внутриклеточного цГМФ. Дипиридамо́л повышает уровень цГМФ за счет ингибирования ФДЭ и предотвращения распада цГМФ до ГМФ. Увеличение внутриклеточного уровня цГМФ в тромбоцитах и сосудистых клетках гладкой мускулатуры снижает активацию тромбоцитов и приводит к усилению вазодилатации (см. рис. 2 Б).

Действие дипиридамо́ла хорошо изучено в экспериментальных и клинических исследованиях. Дипиридамо́л приводит к уменьшению поглощения аденозина эритроцитами более чем на 90% и увеличивает его концентрацию в сыворотке крови на 60% [27]. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что введение дипиридамо́ла в среду, содержащую тромбоциты, минимизировало распад внутриклеточного цАМФ, что приводило к увеличению его уровня. Также было установлено, что дипиридамо́л ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови и потенцирует антиагрегантное действие аденозина [20,29,34]. Таким образом, дипиридамо́л обладает доказанным прямым и косвенным сосудорасширяющим действием.

Национальные клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2015 г. в выборе средств терапии плацентарной недостаточности среди антиагрегантов отдают предпочтение дипиридамо́лу, обладающему как антиагрегантным, так и вазодилатирующим эффектами [1]. Дипиридамо́л выпускается в форме таблеток 25 и 75 мг, что дает возможность индивидуальной титровки. Дозировка и длительность лечения подбираются индивидуально с

Особенности действия	Ацетилсалициловая кислота	Пентоксифиллин	Дипиридамо́л
Инактивация тромбоцитов	Неуправляемая	–	Управляемая
Улучшение микроциркуляции	–	++	++
Улучшение плацентарного кровотока	–		+
Повышение синтеза простациклина PGI_2	Подавление	–	Повышение
Стимуляция роста сосудов плаценты	–	–	+++
Профилактика и лечение ДВС и тромбозов	+	–	+
Возможность назначения во всех триместрах беременности	Противопоказан в I и III триместрах	Противопоказан	Разрешен к применению
Индивидуальность титрования	–	+	+
Индукция тахикардии у матери и плода	–	++	–

Таблица 4. Особенности действия различных антиагрегантов (адаптировано из текста источников 2,10,11,17,21).

Примечание: «–» – отсутствие эффекта; «+» – слабый эффект; «+++» – умеренный эффект; «++++» – выраженный эффект.

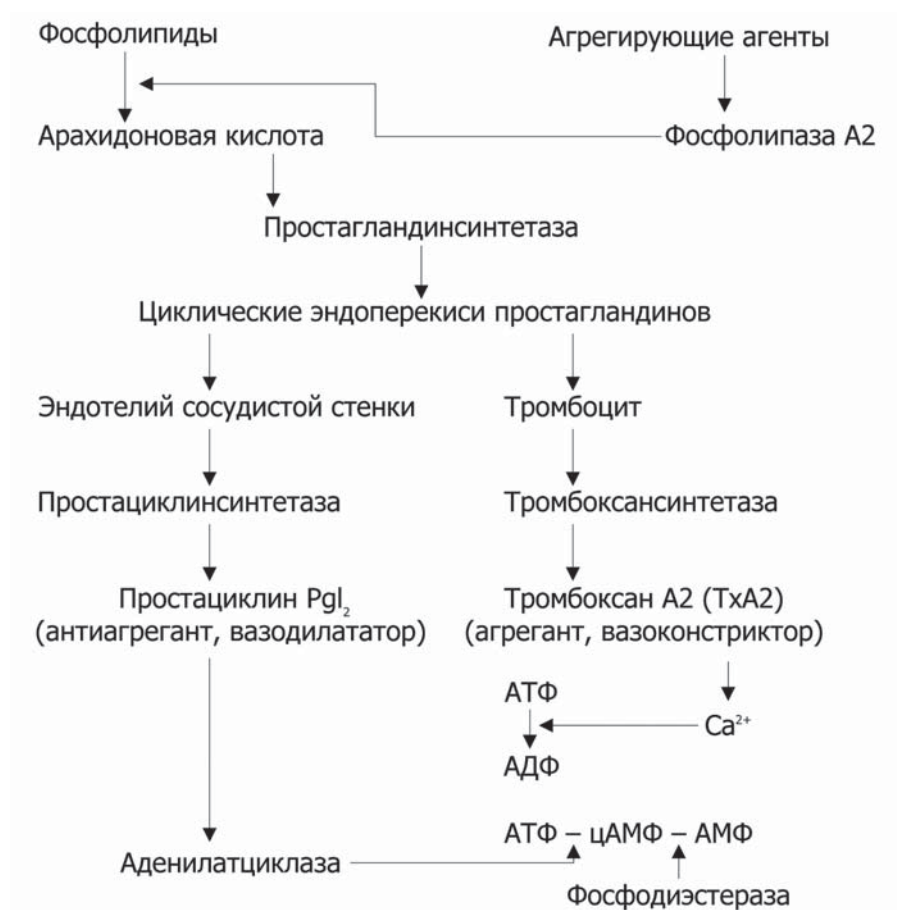


Рисунок 1. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза (адаптировано из источника 19).

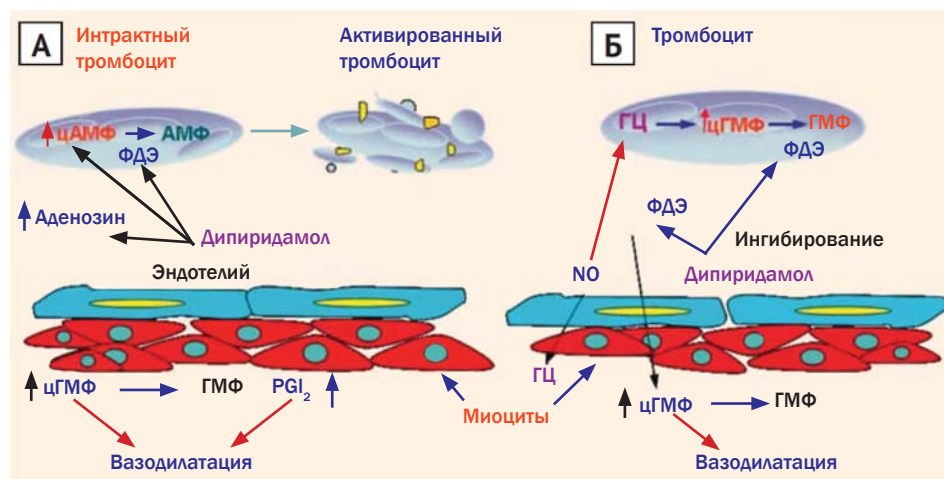


Рисунок 2. Механизм действия дипиридамола (адаптировано из источника 20).

учетом выраженности нарушений тромбоцитарного звена гемостаза. Использовать дипиридамолом можно начиная с первого триместра беременности, прекращать прием – за сутки до родоразрешения [1,19].

Профилактика плацентарной недостаточности у женщин с факторами риска осуществляется за счет прегравидарной подготовки. У женщин с осложнен-

ной беременностью (миома матки, воспалительные заболевания органов малого таза, варикозное расширение вен органов малого таза, угроза прерывания, инфекционные заболевания и т.п.) необходимо проводить должную терапию акушерских и экстрагенитальных заболеваний. Здесь также особую роль играет дипиридамолом, имеющий профилактику

плацентарной недостаточности при осложненной беременности в качестве одного из показаний к применению [10,11].

В заключение следует отметить еще дополнительное преимущество дипиридамола: как производное пиримидина, он является индуктором интерферона и оказывает модулирующее действие на функциональ-

ную активность системы интерферона [12]. Так, в исследованиях *in vitro* под действием дипиридамола было продемонстрировано повышение сниженной продукции интерферона альфа и гамма лейкоцитами крови. Таким образом, он способен повышать неспецифическую противовирусную резистентность к вирусным инфекциям.

Литература:

1. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М. 2016; 1104 с.
2. Аспирин. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
3. Блинецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2009.
4. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: строение и формирование гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 5 (3): 65-75.
5. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 6 (1): 70-84.
6. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобава Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 23-32.
7. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 69-78.
8. Зарудская О.М., Чурносоев М.И. Роль наследственной тромбофилии в развитии хронической фетоплацентарной недостаточности и синдрома внутриутробной задержки роста плода. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2012; 10 (129): 18.
9. Кудинова Е.Г., Момот А.П., Трухачева Н.В. Анализ эффективности тромбопрофилактики у беременных с мезенхимальной дисплазией. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7 (2): 14-18.
10. Курантил №25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
11. Курантил №75. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
12. Макаров И.О., Шешукова Н.А., Овсянникова Т.В. Особенности прегравидарной подготовки у женщин с инфекционным генезом невынашивания беременности. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 5 (1): 5-7.
13. Макаров О.В., Волкова Е.В., Лысюк Е.Ю., Копылова Ю.В. Фетоплацентарный ангиогенез у беременных с плацентарной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 3: 13-19.
14. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Электронный ресурс: <http://mkb-10.com>. Дата доступа: 14.10.2016.
15. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. М. 1995.
16. Мельникова В.Ф., Аксенов О.А., Боронина Т.А., Насыров Р.А. Концепция плацентарной недостаточности. Педиатр. 2013; 4: 28-32.
17. Мозговая Е.В., Аржанова О.Н. Медикаментозная терапия и профилактика гестоза. Методические рекомендации Общества акушеров-гинекологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного региона. СПб. 2008; 44 с.
18. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Михайлова О.И. Современные представления о лечении плацентарной недостаточности. Рус. мед. журн. 2010; 18 (4): 157-62.
19. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клин. протоколы. 3-е изд. М. 2013; 224 с.
20. Соловьева Э.Ю., Джутова Э.Д., Тютюмова Е.А. Антиагрегантная терапия как компонент первичной и вторичной профилактики ишемического инсульта. Медицинский совет. 2016; 8: 24-33.
21. Трентал. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016.
22. Тютюнник В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза. РМЖ. 2006; 18: 1307.
23. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Ильичева Т.С., Бабуринов Д.В., Коссович Ю.М. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 37-40.
24. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. СПб. 2002; 352 с.
25. Ananth C.V., Lavery J.A., Vintzileos A.M., Skupski D.W., Varner M., Saade G., Biggio J., Williams M.A., Wapner R.J., Wright J.D. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. Am J Obstet Gynecol. 2016; 214 (2): 272.e1-9.
26. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. Endocr Regul. 2000; 34 (1): 33-36.
27. German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyridamole increases plasma adenosine levels in human beings. Clin Pharmacol Ther. 1989; 45: 80-84.
28. Herrera E.A., 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.
29. Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. Biochem J. 1971; 121: 185-196.
30. Moran M.C., Mulcahy C., Zombori G., Ryan J., Downey P., McAuliffe F.M. Placental volume, vasculature and

calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 195: 12-7.

31. Ohgiya Y., Nobusawa H., Seino N., Miyagami O., Yagi N., Hiroto S., Munechika J., Hirose M., Takeyama N.,

Ohike N., Matsuoka R., Sekizawa A., Gokan T. MR Imaging of Fetuses to Evaluate Placental Insufficiency. *Magn Reson Med Sci.* 2016; 15 (2): 212-219.

32. Parker S.E., Werler M.M. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol* 2014; 38 (3): 133-138.

33. Predoi C.G., Grigoriu C., Vladescu R., Mihart A.E. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life.* 2015; 8: 62-65.

34. Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J.* 1970; 120: 20.

References:

1. Obstetrics: national leadership / ed. GM Savelyeva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky. 2nd ed., Rev. and ext [Akusherstvo: natsional'noe rukovodstvo / pod red. G.M. Savel'evoy, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinskogo. 2-e izd., pererab. i dop. (in Russian)] Moscow. 2016; 1104 s.
2. Aspirin. Instruction for medical use [Aspirin. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu* (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
3. Bliznetskaya S.L. Main hereditary thrombophilia and their role in habitual miscarriage. PhD diss. [Osnovnye nasledstvennye trombofilii i ikh rol' pri privychnom nevynashivani beremennosti. Avtoref. dis. ... kand. med. Nauk (in Russian)]. Moscow. 2009.
4. Blinov D.V. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 5 (3): 65-75.
5. Blinov D.V. Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / *Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 6 (1): 70-84.
6. Blinov D.V., Zimovina U.V., Dzhibava E.M. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (2): 23-32.
7. Dadak K., Makatsariya A.D., Blinov D.V., Zimovina U.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2014; 2: 69-78.
8. Zarudskaya O.M., Churnosov M.I. *Seriya: Meditsina. Farmatsiya*. 2012; 10 (129): 18.
9. Kudina E.G., Momot A.P., Trukhacheva N.V. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. *Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2014; 7 (2): 14-18.
10. Kurantil №25. Instruction for medical use [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
11. Kurantil №75. Instruction for medical use [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu (in Russian)]. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
12. Makarov I.O., Sheshukova N.A., Ovsyannikova T.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2011; 5 (1): 5-7.
13. Makarov O.V., Volkova E.V., Lysyuk E.Yu., Kopylova Yu.V. Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2013; 3: 13-19.
14. The International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10) [Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei 10-go peresmotra (MKB-10) (in Russian)]. URL: <http://mkb-10.com>. Accessed: 14.10.2016.
15. International Statistical Classification of Diseases and Related Health; 10th revision [Mezhdunarodnaya statisticheskaya klassifikatsiya boleznei i problem, svyazannykh so zdorov'em; 10-i peresmotr (in Russian)]. Moscow. 1995.
16. Mel'nikova V.F., Aksenov O.A., Boronina T.A., Nasyrov R.A. *Pediatr.* 2013; 4: 28-32.
17. Mozgovaya E.V., Arzhanova O.N. Drug therapy and prevention of preeclampsia. Guidelines Society of Obstetricians and Gynecologists of Saint Petersburg and the Northwest region [Medikamentoznaya terapiya i profilaktika gestoza. Metodicheskie rekomendatsii Obshchestva akusherov-ginekologov Sankt-Peterburga i Severo-Zapadnogo regiona (in Russian)]. SPb. 2008; 44 s.
18. Serov V.N., Tyutyunnik V.L., Mikhailova O.I. *Rus. med. zhurn.* 2010; 18 (4): 157-62.
19. Sidel'nikova V.M. Preparation and maintenance of pregnancy in women with recurrent pregnancy loss: manuals and clinical protocols. 3rd ed [Podgotovka i vedenie beremennosti u zhenshchin s privychnym nevynashivaniem: metod. posobiya i klin. protokoly. 3-e izd (in Russian)]. Moscow. 2013; 224 s.
20. Solov'eva E.Yu., Dzhutova E.D., Tyutyumova E.A. *Meditsinskii sovet*. 2016; 8: 24-33.
21. Trental. Instruction for medical use [Trental. *Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu* (in Russian)]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 19.09.2016.
22. Tyutyunnik V.L. *RMZh*. 2006; 18: 1307.
23. Unanyan A.L., Arakelov S.E., Polonskaya L.S., Guriev T.D., Il'icheva T.S., Baburin D.V., Kossovich Yu.M. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (6): 37-40.
24. Tsinzerling V.A., Mel'nikova V.F. Perinatal infection [Perinatal'nye infektsii (in Russian)]. SPb. 2002; 352 s.
25. Ananth C.V., Lavery J.A., Vintzileos A.M., Skupski D.W., Varner M., Saade G., Biggio J., Williams M.A., Wapner R.J., Wright J.D. Severe placental abruption: clinical definition and associations with maternal complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214 (2): 272.e1-9.
26. Chatelain P. Children born with intra-uterine growth retardation (IUGR) or small for gestational age (SGA): long term growth and metabolic consequences. *Endocr Regul.* 2000; 34 (1): 33-36.
27. German D.C., Kredich N.M., Bjornsson T.D. Oral dipyrindamole increases plasma adenosine levels in human beings. *Clin Pharmacol Ther.* 1989; 45: 80-84.
28. Herrera E.A., Krause B., Ebersperger G. et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol.* 2014; 5: 149.
29. Mills D.C., Smith J.B. The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J.* 1971; 121: 185-196.
30. Moran M.C., Mulcahy C., Zombori G., Ryan J., Downey P., McAuliffe F.M. Placental volume, vasculature and calcification in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 195: 12-7.
31. Ohgiya Y., Nobusawa H., Seino N., Miyagami O., Yagi N., Hiroto S., Munechika J., Hirose M., Takeyama N., Ohike N., Matsuoka R., Sekizawa A., Gokan T. MR Imaging of Fetuses to Evaluate Placental Insufficiency. *Magn Reson Med Sci.* 2016; 15 (2): 212-219.
32. Parker S.E., Werler M.M. Epidemiology of ischemic placental disease: a focus on preterm gestations. *Semin Perinatol.* 2014; 38 (3): 133-138.
33. Predoi C.G., Grigoriu C., Vladescu R., Mihart A.E. Placental damages in preeclampsia - from ultrasound images to histopathological findings. *J Med Life.* 2015; 8: 62-65.
34. Smith J.B., Mills D.C. Inhibition of adenosine 3',5'-cyclic monophosphate phosphodiesterase. *Biochem J.* 1970; 120: 20.

Сведения об авторах:

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru

Бицадзе Виктория Омаровна – д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7 (495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Хизроева Джамиля Хизриевна – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: Россия, 109004, Москва, ул. Земляной Вал, 62, стр. 1. Тел.: +7(499)2072763. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Хамани Надин Моктаровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048.

About the authors:

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Bitsadze Victoria Omarovna – MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moskva, Russia, 119048. Tel.: +7(495)7885840. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Khizroeva Dzhamilya Khizrievna – MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Zemlyanoi Val, 62-1, 109004, Moscow, Russia. Tel.: +7(499)2072763. E-mail: gemostasis@mail.ru.

Khamani Nadine Moktarovna – post graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and preventive, First Moscow State Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.