

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. П. Шевцова, М. В. Андреева, Л. Г. Фофашкина

Кафедра акушерства и гинекологии ВолГМУ; ГУЗ КБ родильный дом № 5

Современные исследования, посвященные проблеме внутриутробного программирования патологии человека, свидетельствуют о том, что этот процесс развивается на фоне плацентарной недостаточности (ПН) с ранних сроков беременности, когда происходит формирование плаценты, органов и тканей плода, эмбриональных структур и провизорных органов, при этом патология сердечно-сосудистой системы и церебральные нарушения являются ведущими [26].

Основными причинами, вызывающими формирование плацентарной недостаточности (ПН), которая влияет на послеродовое состояние новорожденного, развитие внутриутробной и младенческой заболеваемости и смертности, являются преэклампсия (ПЭ) и инфекции [8, 14]. ПЭ осложняет течение примерно 2–5 % беременностей и является причиной гибели примерно 100 тыс. женщин во всем мире [33]. В развитых странах, она остается основной причиной таких тяжелых осложнений у матери, как коагулопатия, почечная и печеночная недостаточность, инсульт, материнская смертность [29]. ПЭ также сопровождается увеличением риска возникновения внутриутробной задержки роста плода (ВЗРП) в четыре раза, а это имеет как ближайшее, так и отдаленное влияние на состояние здоровья новорожденного [27]. Дети, страдавшие ВЗРП, имеют высокий риск ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии и диабета во взрослом возрасте [22].

ПН в зависимости от времени возникновения делится на первичную и вторичную.

Первичная (ранняя) возникает уже в I триместре беременности. Происходит неполноценная инвазия трофобласта в стенку спиральных артерий, вследствие чего развиваются гемодинамические нарушения маточно-плацентарного кровообращения. Замедление крово-

тока в спиральных артериях и межворсинчатом пространстве приводит к снижению интенсивности газообмена между матерью и плодом. На ранних сроках гестации (до 22 недель) при недостаточно развитых механизмах саморегуляции плода (уменьшение количества клеток в гиперпластическую фазу клеточного роста) развивается симметричная форма задержки внутриутробного развития плода.

Вторичная (поздняя) ПН возникает во второй половине беременности под воздействием экзогенных факторов. Во второй половине беременности ведущим патогенетическим звеном служит нарушение маточно-плацентарного кровотока, которое приводит к хронической гипоксии и к задержке роста плода. На фоне хронической гипоксии происходит перераспределение плодового кровотока, направленное на обеспечение адекватного функционирования ЦНС. При этом основной поток артериальной крови направляется к головному мозгу плода – так называемый brain-sparing-effect. Клинически при этом формируется асимметричная форма задержки внутриутробного развития плода.

Диагностика ВЗРП возможна с помощью наружного акушерского исследования (измерение и пальпация) и ультразвукового сканирования. Скрининговым методом диагностики ВЗРП служит определение высоты стояния дна матки, отставание которой от гестационного возраста на 2 и более сантиметра даёт основание заподозрить нарушение роста плода. Более объективную информацию даёт ультразвуковая фетометрия, которая позволяет установить диагноз, определить форму и степень задержки роста плода.

Ультразвуковая фетометрия должна проводиться в динамике. Оптимальный интервал между исследованиями должен составлять

не менее двух недель. Допплеровское исследование маточно-плацентарного кровотока. Оценивается: маточный кровоток – в маточных артериях; плодовый кровоток – в артериях и вене пуповины; перешейке и нисходящей части аорты; средней мозговой артерии; внутренней сонной артерии; ЦПО (церебро-плацентарное отношение); венозный проток.

Данные параметры позволяют оценить тяжесть гемодинамических нарушений в системе «мать – плацента – плод» и определить степень нарушения маточно-плацентарного или плодово-плацентарного кровотока.

При обнаружении ВЗРП патогенетично исключить основные причины (согласно рекомендациям ISUOG, 2017 г) (см. табл.)

Неплацентарные причины ВЗРП	Плаценти-зависимые причины
<ol style="list-style-type: none"> 1. Хромосомные аномалии 2. Генетические нехромосомные патологии 3. Структурные нарушения (гастрошизис) 4. Фетальные инфекции (ЦМВ) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Заболевания матери: <ul style="list-style-type: none"> • преэклампсия; • артериальная гипертензия; • аутоиммунные заболевания; • тромбофилии; • заболевания почек; • заболевания сердца; • диабет; • анемии 2. Материнские факторы: голодание, курение, прием наркотиков и терратогенных веществ

Фармакологическая защита организма при ПН имеет два аспекта: профилактический и лечебный. В зависимости от обнаруженных факторов лечение и профилактика развития ПН и ВЗРП будет зависеть от профилактики хромосомных нарушений, исключения внутриутробного инфицирования плода, лечения экстрагенитальной патологии и прегравидарной подготовки. Профилактический аспект играет огромную роль и включает в себя проведение комплекса мероприятий с ранних сроков беременности с учетом патогенеза возможных осложнений при формировании плаценты. Применение лекарственных средств (ЛС) во время беременности связано с необходимостью оценки пользы/вреда в I триместре беременности. Использование минимальных доз ЛС в течение минимального времени с предпочтением использования препаратов с местным применением [15]. С позиций доказательной медицины для профилактики ПН предлагаются комплексы лекарственных средств: антитромбоцитарные средства (аспирин), препараты экзогенного прогестерона, эссенциальные фосфолипиды (Эссенциале Форте Н), препараты эндотелиопротективного действия (препараты магния, пиридоксина и фоллаты) [6], препара-

ты с вазоактивным эффектом (ксантинола никотинат), интерфероны растительного происхождения и препараты для элиминации инфекции влагалища.

Клинический протокол «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» 2016 г. в группе высокого риска развития ПЭ регламентирует применение аспирина в низких дозах 75–162 мг/сут. с 12 недель беременности до родоразрешения. Объяснение лечебного действия ацетилсалициловой кислоты состоит в выборочном торможении синтеза тромбосана А2, путем ингибирования циклооксигеназы тромбоцитов. Частота гипертензии, вызванной беременностью, снижается на 40 %, ПЭ – на 85 %, ВЗРП – на 50 % (по другим данным на 44 %). Допплеровское исследование маточных артерий показало, что использование аспирина у пациенток с двусторонней ранней диастолической вырезкой или индексами сопротивления более 95 перцентиля в 20 недель ассоциируется с существенным снижением тяжести ПЭ, значительно более высоким весом при рождении и меньшей частотой преждевременных родов.

Остается дискуссионным вопрос начала и окончания приема аспирина. По законодательству аспирин не разрешен к приему в первом триместре, а втором и третьем только с письменного согласия женщины. Физиологическая инвазия трофобласта в спиральные артерии начинается с 18 недель беременности и считается, что она завершается к 16–20 неделям беременности [25, 30, 31]. Недавно проведенные исследования показали, что изменения артериального кровотока при доплерометрии и сывороточные маркеры дефектной плацентации позволяют выделить группу женщин с высоким риском развития преэклампсии и внутриутробной задержки роста плода уже в первом триместре беременности [28, 32] и с точки зрения профилактики первичной ПН, он должен назначаться до этого срока. После 37 недели прием аспирина не рекомендуется [7, 23].

В комплекс мероприятий, на профилактику ПН и осложнений беременности необходимо включение гестагенов [11]. Предпочтения отдаются вагинальным формам. Эндогенный прогестерон готовит эндометрий к инвазии трофобласта, за счет снижения уровня простагландинов и окситоцина обеспечивает расслабление матки, обладает иммуномодулирующим эффектом [16]. При проведении нерандомизированных исследований доказано, что применение эдогенного прогестерона снижает повышенный тонус миометрия в 2,3 раза, нарушение маточно-плацентарного кровотока в маточных артериях в 2,5 раза и в спиральных артериях – в 1,7 раза [10].

По данным литературы, при дефиците магния в организме человека может возникнуть ряд осложнений: ангиоспазм и гипертензия, дистрофия миокарда, склонность к тромбозам, увеличение сократимости гладкой мускулатуры и скелетных мышц, осложнения беременности (эклампсия, невынашивание, плацентарная недостаточность).

Применение препаратов магния во время беременности приводит к нейтрализации повреждающего действия гомоцистеина и противоксидантной защите во время беременности [6, 24]. В России используют препараты, содержащие магния цитрат и магния лактат

в сочетании с пиридоксинам [12]. Магния лактат и пиридоксина гидрохлорид (Магне В₆) содержит 47 мг лактата магния и 5 мг витамина В₆. Назначают по 1 таблетке в сутки ежедневно до 12 недель беременности. По данным нерандомизированных исследований, применение низких доз данного препарата снижало в 3 раза частоту преэклампсии, в 6 раз пиелонефрита, а также частоту гипоксии плода в родах [5]. Исследование беременных женщин, отнесенных к группе высокого риска по развитию ПЭ, выявило снижение частоты и тяжести ПЭ и ПН и позволило отсрочить появление клинических признаков ПЭ и ПН [13].

Во время беременности увеличивается потребность в фолиевой кислоте в результате роста плода. От содержания фоллатов зависит уровень общего гомоцистеина (ГЦ) в плазме. Нарушение перфузии плаценты, обусловленное как гипергомоцистеинемией, так и недостаточным потреблением фоллатов (его низкая концентрация в сыворотке крови), отрицательно влияет на исходы беременности [3].

По данным ряда нерандомизированных исследований (80 беременных с привычным невынашиванием и явлениями начавшего выкидыша), отмечено снижение уровня ГЦ и нормализация гемостазиограммы на фоне лечения фолиевой кислотой. При анализе исходов беременности ни в одном случае не было выявлено тяжелой ПН, преэклампсии тяжелой степени. Все беременные данной группы были родоразрешены в срок [2]. Фолиевую кислоту беременным назначают 4 мг/сут. ежедневно в течение всего периода гестации.

Во время беременности для улучшения маточно-плацентарного кровотока предлагается использование вазоактивных препаратов. С. В. Новиковой проведено исследование эффективности ксантинола никотината на уровень внутриплацентарного кровотока [9]. Выявлено, что на фоне проведения инфузии ксантинола никотината уровень плацентарного кровотока повышался во всех зонах плаценты. Ксантинола никотинат назначают по 1 табл. 3 раза в сутки в течение 2 недель; внутримышечно по 2 мл 15%-го раствора. Препарат расширяет периферические сосуды, улучшает

микроциркуляцию, оксигенацию и питание тканей, снижает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Однако при анализе Кокрановских исследований доказательных работ по эффективности использования вазоактивных препаратов во время беременности не найдено.

При ПН нарушаются структура клеточных мембран и функция ферментных систем на фоне развивающейся гипоксии [21]. В исследованиях Радзинского и др. [20] при ПН было выявлено достоверное уменьшение структурных фосфолипидов в мембранах эритроцитов с одновременным нарастанием содержания общего холестерина, что приводило к закономерному снижению функциональной активности клетки.

По мнению автора, формирование мембранно-клеточной патологии на фоне активации перекисного окисления липидов при формировании ПН в ранние сроки беременности приводило к развитию осложнений беременности. Преэклампсия беременных развивается при формировании ПН в ранние сроки беременности и сопровождается дезадаптацией функции эндотелиальных клеток с развитием синдрома полиорганной недостаточности и поражением функции органов и систем, в том числе и печени [24].

При беременности, осложненной ПЭ, развивается синдром эндогенной интоксикации. В связи с вышесказанным для профилактики и лечения ПН и ПЭ предлагается использование эссенциальных фосфолипидов (ЭФ). ЭФ нормализуют процесс внутриклеточного дыхания в митохондриях, а также, наряду с магнием, воздействуют на процесс окислительного фосфорилирования в энергетическом обмене клеток. По мнению ряда авторов, включение в комплекс лечебных мероприятий ПН и ВЗРП эссенциальных фосфолипидов позволяет не только предупредить развитие субкомпенсированной ПН, но и развитие ПЭ [9]. Поражение печени при беременности с нарушением функции может явиться причиной развития ПН [19]. С клинических позиций эффективность использования препарата «Эссенциале форте Н» во время беременности для профилактики и лечения ПН и ПЭ не вызывает со-

мнений, однако рандомизированных исследований по применению препарата «Эссенциале форте Н» при ПН не проводилось.

Антибактериальные, противовирусные препараты, а также иммунокорректирующая терапия играет огромную роль при профилактике ПН инфекционного генеза. У беременных с острой или обострением хронической инфекции крайне важно проведение мероприятий, направленных на борьбу с инфекцией и улучшение защитных резервов в системе мать – плацента – плод. При инфекциях лечение беременных проводят согласно рекомендациям, которые являются специфичными для каждой нозологической формы. При бактериальной этиологии заболевания показано назначение антибактериальных препаратов, если отсутствует возможность обследования или необходимо провести срочную терапию, антибиотики применяют с учетом основного возбудителя для определенного инфекционного заболевания. Что касается противовирусных препаратов, их обычно назначают в III триместре беременности и строго по показаниям (при первичной инфекции или обострении хронического процесса).

О необходимости коррекции показателей иммунитета при хронической ПН инфекционного генеза свидетельствуют убедительные данные, полученные при комплексном обследовании беременных, а также морфологическом и гистохимическом исследовании последа. Применяют иммуноглобулинотерапию (октагам, пентаглобин, интраглобин) и лечение препаратами интерферона. Локальный эффект интерферонов связан с уменьшением колонизации родовых путей условно-патогенными микроорганизмами, вирусами, хламидиями, уреаплазмами; происходит восстановление биоценоза влагалища за счет повышения фагоцитарной активности лейкоцитов. При изучении исходов беременности у женщин с признаками клинической инфекции влагалища и шейки матки при применении интерферонов было отмечено уменьшение частоты инфекционных осложнений у новорожденных в 1,5 раза, проявлений тяжести ПН, асфиксии при рождении, гипоксически-ишемического поражения ЦНС, ВЗРП.

При наличии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки рекомендуют применять для санации влагалища хлоргексидин местно (гексикон) – влагалищные суппозитории в течение 10 дней с I триместра беременности, глицирризиновую кислоту (эпиген интим спрей) с I триместра беременности курсом 10 дней; пробиотики, например: комбинированный симбиотический молочный продукт, содержащий штаммы молочнокислых бактерий *Lactobacillus acidophilus* EP 317/402 мг/сут. в течение 2–4 недель [1].

Использование сорбционно-пробиотической терапии во время беременности снижает уровень интоксикации и восстанавливает естественную микрофлору желудочно-кишечного тракта и влагалища. Применение энтеросорбента (60 беременных с внутриутробными инфекциями) показало снижение концентрации эндотоксина в крови беременных в 1,5 раза, снижение субкомпенсации ПН в 2 раза [17]. Исследование (205 беременных) с использованием сорбционной терапии в комплексном лечении невынаши-

вания инфекционного генеза выявило снижение частоты преждевременных родов в 3,77 раза, ВЗРП в 1,8 раза, пневмонии у новорожденных – в 4,8 раза, послеродовых эндометритов – в 3,3 раза [4].

По данным Кокрановского исследования, по результатам использования пробиотиков во время беременности при анализе 4 исследований было выявлено, что применение пробиотиков свидетельствуют о снижении риска генитальных инфекций на 91 % (ОР 0,19; 95 %ДИ 0,08–0,48) [18].

В Национальном руководстве также предлагаются дезагреганты (курантил, низкодозированные гепарины).

Профилактику ПН при беременности следует проводить с учетом современных представлений об этиопатогенезе, с тщательным выявлением и устранением причин ПН, обследованием и выявлением групп высокого риска по развитию данного осложнения и выработкой единого клинического протокола по профилактике ПН и ВЗРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белоцерковцева Л. Д. Прогрессирующая плацентарная недостаточность и внутриутробная патология плода / Л. Д. Белоцерковцева [и др.]. – М. : Литтерра, 2016. – 208 с.
2. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности / Ю. Э. Доброхотова [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 5. – С. 9–12.
3. Городницкая, Е. Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложнений беременности / Е. Э. Городницкая // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2010. – Т. 10, № 4. С. 20–24.
4. Комплексное лечение гестоза с применением энтеросорбента «Полисорб МП» / А. М. Торчинов [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 1. – С. 16–17.
5. Кошелева, Н. Г. Профилактическое применение Магне-В6 у беременных женщин с артериальной гипертензией и ожирением, страдающим невынашиванием беременности / Н. Г. Кошелева, Е. В. Никологорская // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 3. – С. 3–6.
6. Магний, пиридоксин и тромбофилия беременных: молекулярные механизмы и доказательная медицина / И. Ю. Торшин [и др.] // Российский вестник акушера гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 67–71.
7. Медведев, Б. И. Возможности профилактики преэклампсии [Электронный ресурс] / Б. И. Медведев, Е. Г. Сяндюкова, С. Л. Сашенков // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – Режим доступа : <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id>
8. Морфофункциональные изменения в плаценте при плацентарной недостаточности различной степени тяжести / А. Н. Стрижаков [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2010. – Т. 9. – № 2. – С. 5–11.
9. Новикова, С. В. Фармакотерапия фетоплацентарной недостаточности в ante- и интранатальных периодах / С. В. Новикова // Человек и лекарство : матер. XIV Рос. национ. конгр. – 2008. – С. 269–291.
10. Принципы плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода / И. В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т. 5, № 6. – С. 68–74.
11. Профилактика репродуктивных потерь при привычном невынашивании беременности / И. В. Игнатко [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 40–46.
12. Результаты исследования распространенности дефицита магния беременных / Серов В. Н. [и др.] // Трудный пациент. – 2014. – № 6. – С. 23–29.

13. Роль магния в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности у беременных женщин / И. С. Сидорова [и др.] // Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
14. Серов В. Н. Плацентарная недостаточность / В. Н. Серов // Трудный пациент. – 2005. – № 2. – С. 17–20.
15. Серова О. Ф. Человек и лекарство : материалы XIV Рос. национ. конгр. – 2008. – № 2. – С. 303–309.
16. Сидельникова, В. М. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей / В. М. Сидельникова, Г. Т. Сухих. – М. : МИА, 2010. – 535 с.
17. Стрижаков, А. Н. Современные методы оценки состояния матери и плода при беременности высокого риска / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 5–15.
18. Хамадьянов, У. Р. Невынашивание беременности инфекционного генеза. Современные подходы к лечению / У. Р. Хамадьянов, Д. Ф. Абсалямова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 5. – С. 23–29.
19. Шехман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехман. – Триада X, 2005. – 816 с.
20. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / В. Е. Радзинский [и др.]. – М. : Медицинское информационное агенство, 2004. – 393 с.
21. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г. Т. Сухих [и др.] // Акушерство и гинекология. 2008. – № 5. – С. 3–7.
22. Barker D. J. The developmental origins of chronic adult disease / D. J. Barker // Acta Paediatr. Sup. – 2004. – Vol. 93. – P. 26–33.
23. Bujold, E. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth retardation with aspirin, which was prescribed in the early stages of pregnancy / E. Bujold, S. Roberge, Y. Lacasse // Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 116. – P. 402–414.
24. Duley L. Pre-eclampsia and hypertension / L. Duley // Clin. Evid. – 2004. – № 12. – P. 2016–2034.
25. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational age infants / T. Y. Khong, [et al.] // Br J Obstet Gynaecol. – 1986. – Vol. 93. – P. 1049–1059.
26. Massaro, G. Interleukin-6 and Mycoplasma hominis as markers of preterm birth and related brain damage: our experiens / G. Massaro // Mtern. Fetal. Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22, № 11. – P. 1063–1070.
27. Preeclampsia and fetal growth / R. A. Odegard, [et al.] // Obstet Gynecol. – 2000. – Vol. 96. – P. 950–955.
28. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 and 13 weeks into pregnancy / L. Salomon, C. Benattar, F. Audibert, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 2003. – Vol. 189. – P. 1517–1522.
29. Sibai, B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // Lancet 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
30. The human placental bed: electron microscopic study of trophoplastic invasion of spiral arteries / F. De Wolf, [et al.] // Am J Obstet Gynecol. – 1980. – Vol. 137. – P. 58–70.
31. Trophoblastic invasion of human decidua from 8 to 18 weeks of pregnancy / R. Pijnenborg, [et al.] // Placenta. – 1980. – Vol. 1. – P. 3–19.
32. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: a systematic review and bivariable meta-analysis / J. S. Crossen, [et al.] // CMAJ. – 2008. – Vol. 178. – P. 701–711.
33. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review / K. S. Khan, [et al.] // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066–1074.