

# Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему

С.М.Воеводин<sup>✉1</sup>, Т.В.Шеманаева<sup>2</sup>, А.И.Щеголев<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Произведен анализ клинико-морфологических данных 101 случая, осложненного плацентарной недостаточностью, и с угрозой преждевременных родов. Во всех случаях проведена патоморфологическая верификация плаценты. Акушерские осложнения сопровождались активацией иммуновоспалительного процесса в плацентарной ткани.

**Ключевые слова:** беременность, иммунология репродукции, иммуновоспалительный процесс.

✉vovod37@yandex.ru

**Для цитирования:** Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Щеголев А.И. Плацентарная недостаточность и угроза прерывания беременности: современный взгляд на проблему. Гинекология. 2017; 19 (4): 50–52. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.4.50-52

## Placental insufficiency and threatened miscarriage: a modern view on the problem

S.M.Voevodin<sup>✉1</sup>, T.V.Shemanaeva<sup>2</sup>, A.I.Shegolev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

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

<sup>3</sup>V.I.Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Akademika Oparina, d. 4

Analysis of clinical and morphological data of 101 cases complicated by placental insufficiency have performed. In all cases, pathomorphological verification of the placenta had carried out. Obstetric complications were accompanied by activation of immuno-inflammatory process in placental tissue.

**Key words:** pregnancy, immunology of reproduction, immunoinflammatory process.

✉vovod37@yandex.ru

**For citation:** Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Shegolev A.I. Placental insufficiency and threatened miscarriage: a modern view on the problem. Gynecology. 2017; 19 (4): 50–52. DOI: 10.26442/2079-5696\_19.4.50-52

Плацентарная недостаточность (ПН) является одним из наиболее распространенных осложнений беременности, часто приводящих к неблагоприятным перинатальным исходам [1, 2]. Частота ПН достигает 55–60% и не имеет тенденции к снижению. Заболеваемость новорожденных при ПН достигает 35% случаев и является причиной перинатальных осложнений [1, 3, 4]. Необходимо отметить, что патогенез ПН сложен и до конца не изучен, однако выявлено много факторов, влияющих на развитие данного осложнения [4–6]. Во время беременности происходит переключение иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1-го порядка на иммунный ответ, опосредованный Т-хелперами 2-го порядка. Th1-тип ответа стимулирует клеточное звено иммунитета и является неблагоприятным фактором, осложняющим течение беременности (угроза преждевременных родов, ПН) [2, 7]. Основными медиаторами взаимодействия клеток иммунной системы организма матери и плода являются цитокины, играющие важную роль в имплантации, росте и развитии эмбриона. Именно хемокиновый ответ способствует усилению клеточных реакций, поддерживая патофизиологические реакции в организме. CCR5-рецепторы задействованы в иммунном ответе через Th1-механизм ответа.

В последние годы подробно изучается иммунорегуляторное воздействие прогестерона, обеспечивающее пролонгирование беременности. По мнению некоторых авторов, снижение уровня прогестерона и его метаболитов в крови беременной является первым признаком нарушения состояния плода и функционирования плаценты [2, 8]. Прогрессирование ПН при отсутствии своевременного лече-

ния приводит к стойкому и в ряде случаев необратимому снижению концентрации прогестерона, что, по мнению некоторых исследователей, является в большинстве случаев основной причиной преждевременных родов [3, 8].

Целью исследования явилась оценка использования препаратов прогестерона в лечении ПН и угрозы преждевременных родов.

Обследованы 69 женщин с одноплодной беременностью, отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, их последы (основная группа). Применены клинико-anamнестические, функциональные, морфологические, статистические методы исследования. Группу сравнения составили 32 беременные женщины.

Пациентки основной группы, беременность которых осложнилась угрозой преждевременных родов, ПН и закончилась своевременными родами, составили 1-ю подгруппу (n=38). Во 2-ю подгруппу (n=31) вошли женщины с угрозой преждевременных родов на сроке 28–34 нед. Концентрация прогестерона в сыворотке крови определялась иммуноферментным методом: в 1-й подгруппе – в доношенном сроке и во 2-й подгруппе на сроке 28–34 нед беременности. Форма ПН оценивалась по классификации И.О.Макарова (1998 г.), оценка маточно-плацентарного и фетального кровотока – по классификации А.Н.Стрижкова [2, 5]. Проводилась оценка формирования ворсинчатого дерева по классификации А.П.Милованова (1997 г.) [6].

Макроскопическое исследование последов проводили по стандартной методике. Для гистологического исследования из центральной зоны плаценты вырезали фрагменты ткани, которые фиксировали в 10% растворе нейтрального

Рис. 1. Выявленная экспрессия CCR5-рецепторов.

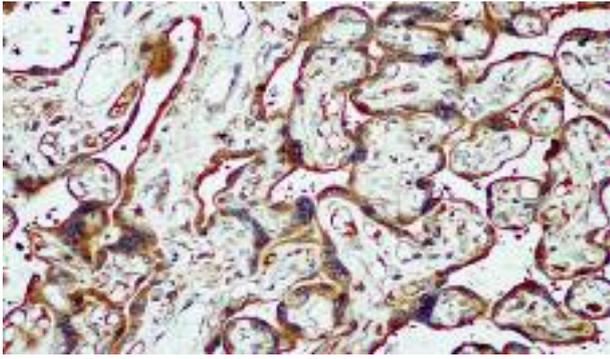
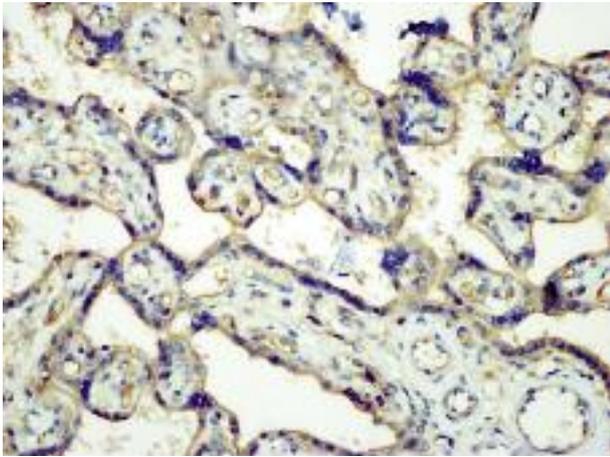


Рис. 2. Низкая экспрессия CCR5-рецепторов.



формалина. Гистологическое исследование проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 3 мкм с использованием автоматизированной системы окрашивания «BenchMark XT» (Ventana Medical Systems, Roshe) и моноклональных кроличьих антител к CCR5 (клон E164) в разведении 1:100 производства фирмы Epitomics. Количественную оценку уровня экспрессии маркера в синцитиотрофобласте и эндотелиальных клетках ворсин плаценты проводили при помощи системы анализа изображения на базе микроскопа «Nicon Eclipse 80i» с использованием программы Nis Elements 3.2. Статистическую оценку количественных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 8.0.

В 1-й подгруппе признаки угрозы прерывания (тянущие боли внизу живота и в области поясницы, кровяные выделения из половых путей) были выявлены у 17 (44,7%) пациенток на 6–9-й неделе беременности, у 12 (31,6%) из них при ультразвуковом исследовании обнаружена частичная отслойка хориона. Комплексная терапия включала спазмолитические средства (дротаверин, Магне В<sub>6</sub>, магния сульфат), метаболические (витамины, фолиевая кислота), кровоостанавливающие (этамзилат). При наличии угрозы выкидыша в 1-й подгруппе в комплекс лечения 17 (44,7%) женщинам был включен препарат натурального прогестерона в микронизированной форме, который назначался по 200 мг 1 раз в сутки вагинально. В дальнейшем 7 (18,4%) женщин прием микронизированного прогестерона прекратили в 12–16 нед беременности, а 10 (26,3%) женщин принимали микронизированную форму прогестерона по 200 мг 1 раз в сутки до 34-й недели беременности.

В группе сравнения 32 беременным женщинам проводилась комплексная сохраняющая терапия без препаратов прогестерона. Почти у всех 27 (84,4%) из них угроза прерывания сохранилась до 36 нед. Плацентарная дисфункция

выявлена у 15 (46,9%) пациенток, она проявлялась в виде синдрома задержки развития плода (СЗРП) 1-й степени у 8 (25%) беременных женщин, СЗРП 2-й степени – у 6 (18,8%), нарушением кровотока 1А степени – 2 (6,3%), 1Б степени – 5 (15,6%), 2-й степени – 2 (6,3%). Уровень прогестерона в доношенном сроке беременности варьировал от 458 до 2127 нмоль/л в группе сравнения и 1-й подгруппе. В группе сравнения средний уровень прогестерона составил 1326±478 нмоль/л: у 24 (75%) женщин уровень прогестерона был выше 1100 нмоль/л. Средний уровень прогестерона в 1-й подгруппе женщин составил менее 1100 нмоль/л у 22 (57,9%).

Таким образом, несмотря на значительные колебания концентрации прогестерона в сыворотке крови матери при доношенной беременности, выявлено их снижение при наличии осложнений беременности (ПН, угроза прерывания беременности, задержки развития плода). Недостаточность прогестерона является одной из причин невынашивания беременности. Привычное невынашивание, первичное или вторичное бесплодие имели в анамнезе 12 (31,6%) женщин 1-й подгруппы. У 17 (44,7%) пациенток отмечено наличие хронических воспалительных заболеваний половых органов, миомы матки. У 6 (15,8%) – рубец на матке после кесарева сечения или консервативной миомэктомии.

У женщин 2-й подгруппы уровень прогестерона в сыворотке крови у 22 (70,9%), поступивших на стационарное лечение в связи с угрозой прерывания беременности в 28–33 нед, находился в пределах от 327 до 1209 нмоль/л. Средний уровень прогестерона у 25 (80,8%) женщин не превышал 800 нмоль/л. Известно, что прогестерон оказывает выраженное токолитическое действие, механизм которого связан с активацией β-адренергической реакции миометрия. Недостаточный синтез его в плаценте приводит к неполному блокированию адренорецепторов и окситоцинового эффекта простагландинов, в результате чего сократительная активность матки усиливается [7].

Проведена сравнительная оценка эффективности лечения угрозы прерывания беременности во 2-й подгруппе в 27–33 нед внутривенной инфузии β-адреномиметиков и при сочетании с ними микронизированной формы прогестерона. У 24 (77,4%) беременных 2-й подгруппы для купирования маточных сокращений проводилось внутривенное капельное введение 5 мг гинипрала в 400 мл 6% раствора хлорида натрия в течение 6 ч с последующим переходом на таблетированный прием препарата. При этом 5 (16,1%) беременным потребовалась повторная инфузия раствора в последующие 1–2 сут в связи с неполной релаксацией матки. В дальнейшем прием гинипрала осуществлялся по 1 таблетке (0,5 мг) 6 раз в сутки в течение 10 дней. У 3 (9,7%) беременных через 2 нед после стационарного лечения угроза прерывания возобновилась. Им повторно проводилась инфузионная терапия β-адреномиметиками с положительным эффектом. Во 2-й подгруппе 18 (58,1%) беременным одновременно с инфузией β-адреномиметиками назначалась микронизированная форма прогестерона по 200 мг 1 раз в сутки вагинально. Прием микронизированной формы прогестерона сочетался со спазмолитическими средствами (дротаверин перорально или внутримышечно, Магне В<sub>6</sub>). Прием микронизированной формы прогестерона продолжался по 200 мг 1 раз в сутки до 34 нед, спазмолитические средства назначались симптоматически. Полученные результаты не противоречат данным зарубежных исследований и позволяют добиться совместным назначением микронизированной формы прогестерона и β-адреномиметиков положительного эффекта, так как их действие дополняет друг друга. Эта комбинация позволяет снизить дозу и длительность введения β-адреномиметиков, уменьшая опасность сердечно-сосудистых осложнений. Признаки плацентарной дисфункции отмечены в 9 (29%) случаях. Во 2-й подгруппе родились живые доношенные дети.

При длительном течении плацентарной дисфункции развиваются метаболические нарушения в плаценте, с возможным ее проявлением в форме развития синдрома задержки роста плода. При морфологическом исследо-

вании плаценты были выявлены гистологические признаки плацентарной дисфункции в 35 (34,7%) случаях: патологическое созревание ворсинчатого дерева, множественные очаги инфарктов, кровоизлияний, отложенный фибриноид, нарушение васкуляризации ворсин, проявления компенсаторно-приспособительных реакций различной степени выраженности, склерозированные сосуды.

Оценивая результаты гистохимического исследования, выявлено изменение уровней CCR5-рецепторов в плаценте под влиянием прогестерона. В основной группе уровни экспрессии CCR5-рецепторов составили  $19,1 \pm 0,24$ . В группе сравнения –  $25,6 \pm 0,21$ , достоверно превышая указанные значения в основной группе ( $p < 0,05$ ). Хемокиновые рецепторы экспрессируются эндотелиальными клетками, моноцитами, макрофагами, Т-лимфоцитами CD8 и Т-лимфоцитами CD4, в частности на Т-лимфоцитах памяти. На поверхности Т-лимфоцита CD4 насчитывается от 4 до 24 тыс. рецепторов CCR5. Уровень экспрессии CCR5 возрастает при активации Т-лимфоцитов CD4 антигенами различными факторами, в том числе и на фоне эндотелиальной дисфункции, сопровождающей плацентарную дисфункцию и угрозу преждевременных родов. В проведенном исследовании у беременных женщин основной группы, в схеме лечения угрозы прерывания беременности которых использовалась микронизированная форма прогестерона, отмечалось снижение уровней экспрессии CCR5-рецепторов до минимальных значений –  $9,6 \pm 0,11$ , имея статистически значимую разницу ( $p < 0,05$ ), в отличие от подгруппы без использования в схеме лечения угрозы преждевременных родов микронизированного прогестерона (рис. 1, 2).

Таким образом, полученные результаты показали, что применение микронизированного прогестерона было оправдано для лечения угрозы прерывания во 2-й половине беременности. Сочетание его с внутривенным введением  $\beta$ -адреномиметиков привело к более быстрому достижению спазмолитического эффекта и снизило необходимость их повторных инфузий. Кроме того, назначение поддерживающей дозы микронизированного прогестерона 200 мг/сут (в группе риска женщин с угрозой преждевременных родов) с возможным сочетанием со спазмолитическими средствами (дротаверин, Магне В<sub>6</sub>) способствует

дальнейшему благоприятному течению беременности без применения  $\beta$ -адреномиметиков.

#### Литература/References

1. Воеводин С.М., Шеманаева Т.В., Дубова Е.А. Ультразвуковая и клиничко-морфологическая оценка плацентарной дисфункции при критическом состоянии у плода. Гинекология. 2013; 15 (5): 65–9. / Voevodin S.M., Shemanaeva T.V., Dubova E.A. Ul'trazvukovaya i klinicheskoye morfoloicheskaya otsenka platsentarnoy disfunktsii pri kriticheskom sostoyanii u ploda. Gynecology. 2013; 15 (5): 65–9. [in Russian]
2. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. / Savel'eva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinskii V.E. Akusberstvo: natsional'noye rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media, 2015. [in Russian]
3. Айламазян Э.К., Петрищев Н.Н. Дисфункция эндотелия и ее маркеры в клинической практике. Учебное пособие. СПб.: СПбГУ, 1999. / Ailamazian E.K., Petrishev N.N. Disfunktsiya endoteliia i ee markery v klinicheskoy praktike. Uchebnoye posobie. Spb.: SPbGU, 1999. [in Russian]
4. Макаров И.О., Шеманаева Т.В. Новые возможности лечения плацентарной недостаточности. Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. 2013; 12 (4): 50–6. / Makarov I.O., Shemanaeva T.V. Noveye vozmozhnosti lecheniia platsentarnoi nedostatocbnosti. Vopr. ginekologii, akusberstva i perinatologii. 2013; 12 (4): 50–6. [in Russian]
5. Макаров И.О. Функциональная оценка системы мать–плацента–плод при гестозе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1998. / Makarov I.O. Funktsional'naya otsenka sistemy mat'–platsenta–plod pri gestoze. Avto-ref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 1998. [in Russian]
6. Милованов А.П. Функциональная морфология и механизмы регуляции маточно-плацентарного кровообращения. Вестн. рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 1997; 3: 109–13. / Milovanov A.P. Funktsional'naya morfologiya i mekhanizmy reguliatsii matocbno-platsentarnogo krovoobrasbcbeniia. Vestn. ros. assotsiatsii akusberov-ginekologov. 1997; 3: 109–13. [in Russian]
7. Ранние сроки беременности. Под ред. В.Е.Радзинского, А.А.Оразмурадовой. М.: МИА, 2005. / Rannie sroki beremennosti. Pod red. V.E.Radzinskogo, A.A.Orazmuradovoi. M.: MIA, 2005. [in Russian]
8. Беременность и роды. Кохрановское руководство. Под ред. Г.Т.Сухих. М.: Логосфера, 2010. / Beremennost' i rody. Kokbranovskoe rukovodstvo. Pod red. G.T.Sukhikh. M.: Logosfera, 2010. [in Russian]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Воеводин Сергей Михайлович** – д-р мед. наук, проф. каф. репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: voevod37@yandex.ru  
**Шеманаева Татьяна Викторовна** – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: tshemanaeva@rambler.ru  
**Шеголев Александр Иванович** – д-р мед. наук, зав. 2-м патологоанатомическим отделением ФГБУ «НМИЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова». E-mail: ashегоlev@oparina4.ru