

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ДИПИРИДАМОЛА В ГРУППЕ БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

В данной статье проведена оценка эффективности применения малых доз дипиридамола (Курантил®) [1, 2] с целью профилактики плацентарной недостаточности у женщин в группе высокого риска возникновения перинатальной патологии, с осложненным течением беременности в анамнезе. Раннее применение малых доз дипиридамола в группах высокого риска способствует достоверному снижению частоты внутриутробной задержки развития плода, преждевременных родов и рождения маловесных детей.

**Ключевые слова:** плацентарная недостаточность, задержка внутриутробного развития плода, дипиридамола.

T.M. SOKOLOVA, MD, I.O. MARINKIN, MD, Prof, V.M. KULESHOV, MD, K.Yu. MAKAROV, MD  
Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia

## EXPERIENCE IN USING DIPYRIDAMOLE IN THE GROUP OF PREGNANT WOMEN WITH A HIGH RISK OF PERINATAL PATHOLOGY

This article provides the evaluation results of the efficacy of low-dose dipyridamole (Curantylo®) [1, 2] taken to prevent placental insufficiency in women in the group with a high risk of perinatal pathology and fetomaternal disease in past medical history. The early use of low-dose dipyridamole in high-risk groups contributes to a significant reduction in the frequency of intrauterine growth retardation, premature labour and birth of low birth-weight babies.

**Keywords:** placental insufficiency, intrauterine growth retardation, dipyridamole.

Плацентарная недостаточность (ПН) представляет собой острый или хронический клинко-морфологический симптомокомплекс, возникающий в результате сочетанной реакции плода и плаценты на различные нарушения состояния материнского организма [3]. Распространенность ПН является довольно высокой – при невынашивании встречается в 50–77% случаев, при преэклампсии – в 32%, при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25–45% [4]. Особенно часто хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) встречается у женщин с вирусной или бактериальной инфекцией [5]. В 60% ПН приводит к задержке развития плода. Среди детей, родившихся у женщин, перенесших ПН, перинатальная смертность достигает 10,3% у доношенных и 49% у недоношенных [6]. По срокам первичная ПН возникает до 16-й нед. беременности вследствие нарушения процессов имплантации и плацентации. Вторичная ПН развивается на фоне сформировавшейся плаценты (после 16-й нед. беременности) под влиянием экзогенных факторов [7]. Острая ПН связана с преждевременной отслойкой, инфарктами плаценты. ХПН может развиваться в различные сроки беременности, протекает длительно и может быть компенсированной, субкомпенсированной и декомпенсированной [8]. Выделяют три патогенетических механизма развития ПН: плацентарно-мембранный механизм – снижение способности синцитиокапиллярной мембраны к транспорту метаболитов; клеточно-паренхиматозный, обуславливающий нарушение клеточной активности трофобласта; и гемодинамический механизм, при котором развиваются нарушения в сосудах маточно-плацентарного и плодово-плацентарного бассейнов кровообращения [9]. Основную роль в патогенезе ПН отводят нарушению маточно-плацентарной перфузии, что

приводит к снижению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту к плоду. Поскольку развитие структур и функций плаценты происходит поэтапно, патологические изменения, происходящие в плаценте, зависят от характера и времени воздействия неблагоприятных факторов. Нарушение эндovasкулярной миграции трофобласта в I триместре беременности приводит к задержке формирования маточно-плацентарного кровообращения с образованием некротических изменений плацентарного ложа, вплоть до его полного отграничения, и последующей гибели эмбриона. Недостаточность инвазии вневорсинчатого хориона приводит к неполному преобразованию спиральных артерий, что рассматривают как один из основных механизмов редукции маточно-плацентарного кровообращения с развитием гипоплазии плаценты и гипотрофии плода [7]. Нарушение маточно-плацентарного кровотока приводит к ишемии, нарушению микроциркуляции, отложению иммунных комплексов в трофобласте, нарушению его структуры, дисбалансу между разветвляющимся и неразветвляющимся ангиогенезом, нарушению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту и доставки кислорода к плоду [10]. В зависимости от выраженности снижения доставки к плоду кислорода выделяют три последовательных этапа этого хронического патологического процесса: гипоксемию, гипоксию и асфиксию. Таким образом, имплантация, инвазия трофобласта и дальнейшее функционирование плаценты представляются многоступенчатыми процессами эндотелиально-гемостазиологических взаимодействий со сложной аутокринно-паракринной регуляцией [7]. Недостаточные адаптационные изменения в системе гемостаза при беременности, а также дополнительные факторы риска (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет,

длительный прием гормональных препаратов и др.) могут способствовать реализации скрытой тромбофилии в форме тромбозов сосудов плацентарного комплекса и других органов (почки, головной мозг и др.) [11]. Это в последующем приводит к развитию и прогрессированию наиболее часто встречающихся акушерских осложнений – ПН и преэклампсии. Патология спиральных артерий может привести как к преждевременной отслойке плаценты, так и к ее острому геморрагическому инфаркту [12]. При нарушении целостности эндотелия сосуда экспозиция коллагена базальной мембраны стимулирует очень быструю адгезию тромбоцитов и одновременно их агрегацию для закрытия дефекта. Вслед за начальной фазой адгезии происходит трансформация тромбоцитов, что приводит к образованию тромбоцитарной пробки, из которой высвобождаются белки, ферменты, вазоактивные и другие пептиды, способствующие дальнейшей агрегации тромбоцитов [13]. Результатом тромбоза сосудов плацентарного комплекса может стать полная блокада микроциркуляции, способствующая развитию тяжелых форм преэклампсии и полиорганной недостаточности.

В повседневной клинической практике ХПН выявляется у каждой третьей беременной женщины из группы высокого риска развития перинатальной патологии. Обеспечение более благоприятных перинатальных исходов гестационного процесса при данной патологии в значительной мере связано с возможностью пролонгирования беременности. Анализ многочисленных клинических наблюдений свидетельствует о том, что неблагоприятные перинатальные исходы при ХПН, задержке внутриутробного роста плода (ЗРП), длительной угрозе прерывания беременности и преждевременные роды в значительной мере обусловлены нарушениями фето- и маточно-плацентарного кровотока [14].

В комплексной терапии ХПН довольно широко используются антиагреганты и антикоагулянты [12]. Патогенетическим обоснованием для их применения служат сопутствующие данной патологии гемореологические нарушения [15].

Наиболее безопасный антиагрегант и ангиопротектор – дипиридамола, используемый в любые сроки беременности. Он улучшает микроциркуляцию в плаценте за счет увеличения интенсивности коллатерального кровотока, повышения синтеза ПГ<sub>12</sub>, снижения активации и агрегации тромбоцитов, тормозит активность фосфодиэстеразы (фермента, разрушающего цАМФ) и потенцирует антиагрегантный эффект ПГЕ<sub>1</sub> и простаглицлина.

Но несмотря на довольно широкое использование антиагрегантов при лечении различных осложнений беременности, многие аспекты данной проблемы остаются невыясненными. Не решены, в частности, вопросы о дозовых режимах, оптимальных сроках начала, продолжительности и прекращении лечебного воздействия. Особое место занимает вопрос о возможности профилактического применения антиагрегантов как при беременности высокого риска, так и при различных проявлениях ПН.

**Цель исследования** – оценить эффективность применения малых доз дипиридамола (75 мг) с целью профилак-

тики ПН у женщин в группе высокого риска возникновения перинатальной патологии, с осложненным течением беременности в анамнезе.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в период 2015–2017 гг. на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

В ходе исследования было обследовано 58 пациенток, которые после ретроспективного изучения особенностей течения беременностей и перинатальных исходов в анамнезе составили группу риска по развитию ПН / осложнения предшествующих беременностей преэклампсией и/или ЗРП, антенатальной гибелью плода, преждевременными родами. Возраст обследованных колебался от 24 до 43 лет, в среднем –  $26,3 \pm 5,2$  года. Пациентки разделены на две идентичные группы: 1-я группа – 32 беременные из группы риска, получавшие дипиридамола 75 мг/сут с момента диагностики наличия беременности, в среднем с 5–6 до 38 нед. беременности, и 2-я группа – 26 беременных из группы риска, не получавшие дипиридамола на протяжении всей беременности.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование: ретроспективный анализ, общий и гинекологический осмотр, гематологический и биохимический анализ, УЗИ органов малого таза с доплерометрией. Эффект дипиридамола оценивался путем изучения изменений маточно- и плодово-плацентарного кровотока с помощью доплерометрии сосудов матери и плода, исследования гемостазиологических показателей и изучения перинатальных исходов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении репродуктивного анамнеза было установлено, что у всех беременных имелся отягощенный акушерский анамнез (перинатальные потери, преэклампсия, преждевременные роды, ЗРП). Гинекологические заболевания в анамнезе были у 58 женщин (100%): воспалительные заболевания матки и придатков – у 28 (48,28%), эрозия шейки матки – у 26 (44,8%), нарушения менструальной функции в репродуктивном возрасте – у 19 (32,8%); у 11 женщин (18,9%) – миома матки, у 8 (13,8%) – эндометриоз, у 2 (3,4%) – бесплодие первичное, у 7 (12,1%) – бесплодие вторичное. Экстрагенитальная патология выявлена у 27 женщин (46,6%): хронические заболевания почек и мочевыводящих путей – у 8 (29,6%), хронические заболевания ЖКТ и печени – у 10 (37,0%); эндокринной системы – у 11 (40,7%); миопия различной степени выраженности – у 6 (22,2%).

Таким образом, данная когорта беременных характеризовалась высокой частотой экстрагенитальных заболеваний и нарушений со стороны репродуктивной системы. При этом следует учитывать, что у женщин с отягощенным репродуктивным анамнезом нарушения гемодинамической адаптации возникают уже с первых недель беременности.

Предшествующая беременность в анамнезе у всех пациенток отягощена ХПН в 100% случаев (58 пациенток), умеренной преэклампсией – в 44,8% (26), тяжелой преэклампсией – в 6,9% (4), прерывание беременности в сроки до 22 нед. отмечено у 47 (81,0%) пациенток, преждевременные роды – у 11 (19%), ЗРП – у 4 (6,9%), антенатальная гибель плода – у 7 (12,1%). Оперативное родоразрешение проведено в 22 (37,9%) случаях; 37 (63,8%) новорожденных родились с массой тела 2500,0–3499,0 г, 21 (39,7%) – с массой тела менее 2500,0 г.

При анализе особенностей течения и исходов настоящей беременности у женщин 1-й и 2-й групп было отмечено, что гестационный процесс протекал без осложнений у 27 (84,4%) женщин 1-й группы и у 14 (53,8%) женщин 2-й группы. Осложнения беременности у пациенток 1-й группы: умеренная преэклампсия – у 5 (15,6%), преждевременные роды – у 2 (6,3%); ЗРП и антенатальная гибель плода не наблюдались. У 11 (34,4%) беременных проведено оперативное родоразрешение. Средняя масса тела новорожденных составила  $3223,0 \pm 714,0$  г. У пациенток 2-й группы беременность осложнилась умеренной преэклампсией в 30,8% случаев (8), тяжелой преэклампсией – в 3,8% (1 случай), преждевременными родами – в 4 случаях (15,4%), ЗРП – у 1 (3,8%) пациентки, антенатальная гибель плода не наблюдалась. У 12 (46,2%) беременных проведено оперативное родоразрешение.

При сопоставлении приведенных выше клинических данных было отмечено, что на фоне длительного приема малых доз дипиридамола течение гестационного процесса у беременных из группы высокого риска несколько реже осложнялось умеренной преэклампсией, чем при приеме плацебо (15,6 и 30,8% соответственно), тяжелой преэкламп-

сией (0 и 3,8% соответственно), преждевременными родами (6,3 и 15,4% соответственно), ЗРП (0 и 3,8% соответственно). При оценке в 1-й группе все новорожденные (32) родились с массой тела 2500,0–3499,0 г, во 2-й группе 24 (92,3%) новорожденных родились с массой тела 2500,0–3499,0 г и 2 (7,7%) – с массой менее 2500,0 г.

Таким образом, проведенное исследование на нашей популяции беременных женщин из группы высокого риска по развитию ПН дает основание прийти к заключению, что раннее и длительное применение малых доз дипиридамола (75 мг) снижает риск развития ЗРП, способствует пролонгированию беременности и снижению частоты рождения маловесных детей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПН является следствием нарушения физиологической адаптации материнского организма при беременности. Своевременное выделение беременных из группы высокого риска, комплексное динамическое наблюдение во время беременности, раннее проведение лечебно-профилактических мероприятий могут служить существенным резервом снижения перинатальной патологии, связанной с ХПН [16, 17]. В целях профилактики ПН у беременных из группы высокого риска рекомендуются длительный прием малых доз дипиридамола (Курантил 75 мг) с ранних сроков беременности и отмена препарата за 2 нед. до предполагаемого срока родов.



*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Курантил № 25. Инструкция по медицинскому применению. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Дата доступа: 19.09.2016. / Curantyl No. 25. Patient Information Leaflet. Electronic resource: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed date: 09.19.2016.
2. Нестерова Э.А., Путилова Н.В. Роль родителево-плодовой тромбофилии в формировании тяжелых форм плацентарной недостаточности. *Акушерство и гинекология*, 2014, 12: 5-9. / Nesterova EA, Putilova NV. The role of parental-fetal thrombophilia in the development of severe placental insufficiency. *Akusherstvo i Ginekologiya*, 2014, 12: 5-9.
3. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br J Haematol*, 2015 Mar, 168(5): 619-638.
4. Козак Ю.В., Киселева Т.В., Макаров К.Ю., Ким В.Л. Оценка эффективности лечения пиелонефрита у беременных с использованием УФО крови. *Медицина и образование в Сибири*, 2014, 6: 10-14. / Kozak YuV, Kiseleva TV, Makarov KYu, Kim VL. Evaluation of the effectiveness of managing pyelonephritis in pregnant women using ultraviolet blood irradiation. *Medsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2014, 6: 10-14.
5. Унанян А.Л., Аракелов С.Э., Полонская Л.С., Гуриев Т.Д., Ильичева Т.С., Бабурин Д.В., Коссович Ю.М. Плацентарная недостаточность: особенности этиопатогенеза, терапии и профилактики. *Consilium Medicum*, 2015, 17(6): 37-40. / Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Ilyicheva TS, Baburin DV, Kossovich YuM. Placental insufficiency: features of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium Medicum*, 2015, 17(6): 37-40. / Unanyan AL, Arakelov SE, Polonskaya LS, Guriev TD, Ilyicheva TS, Baburin DV, Kossovich YuM. Placental insufficiency: peculiarities of etiopathogenesis, therapy and prevention. *Consilium Medicum*, 2015, 17(6): 37-40.
6. 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. / Obstetrics: national guidelines. Edited by Savelieva GM, Sukhikh GT, Serova VE, Radzinsky VE. 2<sup>nd</sup> edition, revised and added. M., 2016, 1104 p. / Obstetrics: national leadership. Ed. G.M. Savelieva, G.T. Sukhikh, V.N. Serova, V.E. Radzinsky. 2<sup>nd</sup> ed., Revised. and additional. M., 2016, 1104 p.
7. Korteweg FJ, Erwich JJ, Holm JP, Ravisé JM, Meer van der J, Veeger NJ et al. Diverse placental pathologies as the main causes of fetal death. *Obstet. Gynecol*, 2009, 4: 809-817.
8. Cox P, Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Pract Res. Clin. Obstet. Gynaecol*, 2009, 23(6): 751-764. doi: 10.1371/journal.pone.0077748.
9. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани Н.М. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2016, 4: 72-82. / Makatsariya AD, Bitsadze VO, Khizroeva DKh, Khamani NM. Placental insufficiency in complicated pregnancy and therapeutic potential of dipiridamole. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2016, 4: 72-82.
10. Шилаева Н.С., Максимова Ю.В., Макаров К.Ю. Изменение артериального давления во время беременности. *Медицина и образование в Сибири*, 2008, 5: 11-13. / Shilyaeva NS, Maksimova YuV, Makarov KYu. Changes in blood pressure during pregnancy. *Medsina i Obrazovanie v Sibiri*, 2008, 5: 11-13.
11. Schlessner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicentre trial with a minimization randomization scheme. *Ann. Intern. Med.*, 2015, 162(9): 601-609. doi: 10.7326/M14-2062.
12. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2014, 7: CD004734. doi: 10.1002/14651858.CD004734.pub4.
13. Dodd JM, McLeod A, Windrim RC, Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev*, 2013, 7: CD006780. doi: 10.1002/14651858.CD006780.pub2.
14. Bates SM et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl.): 691-736. doi: 10.1378/chest.11-2300.
15. Якимова А.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М. Антикоагулянтная терапия как средство улучшения перинатальных исходов у женщин с плацентарной недостаточностью (обзор литературы). *Эффективная фармакотерапия*, 2015, 5: 6-10. / Yakimova AV, Makarov KYu, Sokolova TM. Antithrombotic therapy as a way of improving perinatal outcomes in women with placental insufficiency (literature review). *Effektivnaya Farmakoterapiya*, 2015, 5: 6-10.
16. Акиншина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Клиническое обоснование применения дипиридамола в акушерской практике. *Акушерство, гинекология и репродукция*, 2017, 11(2): 45-48. / Akinshina SV, Bitsadze VO, Makatsaria AD. Clinical rationale for the use of dipiridamole in obstetric practice. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya*, 2017, 11(2): 45-48.