



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ТЕРАПИЯ

2017, том 26, номер 1. Издаётся 4 раза в год с 1992 г. Индекс 71305

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

В.С.МОИСЕЕВ *профессор, акад. РАН*

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Г.П.АРУТЮНОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Ю.Б.БЕЛОУСОВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

Дж.ВИДИМСКИ *зав. кафедрой кардиологии института усовершенствования врачей и фармацевтов, Прага*

И.И.ДЕДОВ *профессор, акад. РАН, директор эндокринологического центра, Москва*

А.ЗАНКЕТТИ *университет Милана, Италия*

В.Т.ИВАШКИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

А.Я.ИВЛЕВА *профессор, Москва*

Р.С.КАРПОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии СибГМУ, Томск*

Ж.Д.КОБАЛАВА *профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, Москва*

В.Г.КУКЕС *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой пропедевтики и клинической фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Д.КУРБАНОВ *профессор, директор специализированного центра кардиологии, Ташкент*

Н.А.МУХИН *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.Л.НАСОНОВ *профессор, акад. РАН, НИИ ревматологии, зав. кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Р.Г.ОГАНОВ *профессор, акад. РАН, центр профилактической медицины, Москва*

В.И.ПЕТРОВ *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии мед. академии, Волгоград*

С.В.СИДОРЕНКО *профессор, НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург*

Д.А.СЫЧЕВ *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО, Москва*

В.П.ФИСЕНКО *профессор, акад. РАН, зав. кафедрой фармакологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

В.В.ФОМИН *профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой факультетской терапии №1 Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

Е.И.ЧАЗОВ *профессор, акад. РАН, научный руководитель РКНПК, Москва*

А.Г.ЧУЧАЛИН *профессор, акад. РАН, директор института пульмонологии, зав. кафедрой внутренних болезней РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва*

М.В.ШЕСТАКОВА *профессор, акад. РАН, директор института диабета, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва*

РЕДАКТОР

С.В.МОИСЕЕВ *профессор*

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

4 Лечение ревматоидного артрита – 2017

Е.Л. Насонов

11 Лечение хронического гепатита С, вызванного вирусом 3 генотипа

Д.Т. Абдурахманов, Е.И. Сидорова, С.В. Моисеев

ЛЕКЦИЯ

17 Профилактика и лечение венозных тромбозов и осложнений: что надо знать практикующему врачу

И.С. Явелов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

24 Особенности клинических проявлений и течения эозинофильного гранулематоза с полиангиитом в зависимости от наличия антител к цитоплазме нейтрофилов

Е.С. Загвоздкина, П.И. Новиков, С.В. Моисеев

31 Шкалы оценки результатов эстетического лечения лица при комплексной коррекции ботулиноксина А (Диспорт®) и филлерами на основе гиалуроновой кислоты

А. Редазлли, Н.Е. Мантурова, А.Г. Стенько

35 Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клиничко-морфологические параллели

Е.Б. Ларина, Н.А. Олейникова, Д.Б. Ревина, Н.Н. Мамедов, А.И. Андреев, Е.Ю. Бугеренко, П.Г. Мальков, О.Б. Панина

41 Цитокины и алкогольная болезнь печени

А.А. Балашова, О.С. Аришева, И.В. Гармаш, Н.Н. Теребилина, В.Ю. Баронец, Ж.Д. Кобалава, В.С. Моисеев

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

47 Тоцилизумаб в лечении ревматической полимиалгии и гигантоклеточного артериита

А.М. Сатыбалдыев, М.А. Сатыбалдыева, Е.Л. Насонов

СОДЕРЖАНИЕ

54 Фиброз печени: патогенез, методы диагностики, перспективы лечения

Я.С. Циммерман

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

59 Эффективность и безопасность тофацитиниба в лечении ревматоидного артритаП.И. Новиков, О.Н. Иванова, К.А. Хачкинаев, А.Ф. Давыдова,
Т.С. Сальникова, С.В. Моисеев

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

66 Фармакоэкономический анализ применения парнапарина (Флюксум®) для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений при хирургических вмешательствах и для лечения тромбоза поверхностных вен

А.С. Колбин, Т.Л. Галанкин

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

72 Мукополисахаридоз VI типа у взрослых

С.В. Моисеев, П.И. Новиков, А.Д. Мешков, В.В. Фомин

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

80 Лечение АНЦА-ассоциированных васкулитов: рекомендации EULAR/ERA-EDTA 2016 года

П.И. Новиков, А.С. Зыкова, И.О. Смитиенко, С.В. Моисеев

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

88 Гиполипидемическая терапия у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (фармакоэпидемиологическое исследование)С.Б. Фитилев, И.И. Шкрбнева, А.В. Возжаев,
Д.А. Димитрова, К.О. Цуканова, З.М. Казанская

e-mail: clinpharm@mtu-net.ru

**КЛИНИЧЕСКАЯ
ФАРМАКОЛОГИЯ
И ТЕРАПИЯ****2017, 1-5**

- 1 Гастроэнтерология, гепатология
Антитромботические средства
Ревматология
- 2 Антимикробная химиотерапия
Дерматология
Проблемы эндокринологии
- 3 Кардиология: факторы риска
(специальный выпуск)
- 4 Кардиология
Ревматология
Проблемы урологии
- 5 Пульмонология
Нефрология
Неврология и психиатрия

**ИНДЕКСЫ 71305 и 47217
каталога Роспечати****ИНФОРМАЦИЯ О ПОДПИСКЕ**

На журнал можно подписаться в любом отделении связи. Индексы 71305 и 47217 (на год).

Желающие могут подписаться непосредственно в редакции. Для этого необходимо перечислить 400 руб.

ООО "ФАРМАПРЕСС". ИНН 7717030876, КПП 771701001. Расчетный счет 40702810300010188331 в АО ЮниКредит Банк, г. Москва, корр. счет 30101810300000000545, БИК 044525545

В графе назначение платежа указать: за подписку на журнал Клиническая фармакология и терапия и свой адрес.

Помимо 4 основных номеров журнала подписчики получат один специальный выпуск журнала (номер 3).

Если Вы не получили выписанный журнал, просьба сообщить об этом в редакцию по электронной почте или по телефону (499) 248 25 44. Соответствующий номер будет Вам выслан. Ориентировочные сроки рассылки 5 номеров журнала - (1) март, (2-3) июнь, (4) август, (5) ноябрь.

Применение низкомолекулярных гепаринов для профилактики плацентарной недостаточности: клиничко-морфологические параллели

Е.Б. Ларина¹, Н.А. Олейникова¹, Д.Б. Ревина¹, Н.Н. Мамедов¹,
А.И. Андреев², Е.Ю. Бугеренко², П.Г. Мальков¹, О.Б. Панина¹

¹Факультет фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, ²Центр планирования семьи и репродукции ДЗ Москвы

Цель. Сопоставление эффективности применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ) с различных сроков гестации для профилактики плацентарной недостаточности (ПН) на основании морфологического исследования плацент.

Материал и методы. Было исследовано 40 плацент пациенток, получавших антикоагулянтную терапию во время беременности по поводу ПН в анамнезе (тяжелая преэклампсия, задержка роста плода, антенатальная гибель плода, HELLP-синдром). В зависимости от сроков начала терапии пациентки были разделены на три группы: 1-я (n=12) — лечение с прегравидарного этапа, 2-я (n=14) — в первом триместре беременности, 3-я (n=14) — с момента диагностики ПН. Оценивали органомерметрические показатели (масса, длина, ширина) плаценты и плацентарно-плодовый коэффициент. При микроскопическом исследовании определяли характер ветвления ворсинчатого дерева. С помощью компьютерной морфометрии вычисляли удельную площадь ворсин, межворсинчатого пространства и сосудов плацентарной ткани, рассчитывали сосудисто-стромальный коэффициент.

Результаты. При назначении НМГ на прегравидарном этапе или ранних сроках беременности были достоверно выше удельный объем ворсин, сосудов терминальных ворсин плаценты, сосудисто-стромальный коэффициент. Раннее начало антикоагулянтной терапии во время беременности ассоциировалось с большей массой плаценты, низкой частотой инфарктов плацентарной ткани, преобладанием разветвляющегося ангиогенеза в плаценте, высокой удельной площадью ворсин и сосудов. У пациенток, начавших терапию на прегравидарном этапе или в первом триместре беременности, была достоверно ниже частота развития ПН, преэклампсии и задержки роста плода.

Заключение. У женщин с ПН в анамнезе НМГ предпочтительно назначать на прегравидарном этапе.

Ключевые слова. *Задержка роста плода, преэклампсия, плацента, ангиогенез, низкомолекулярные гепарины.*

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (1), 35-40.

Плацентарная недостаточность (ПН) и связанные с ней осложнения беременности, такие как преэклампсия, задержка роста плода (ЗРП), являются

одной из ведущих причин перинатальной заболеваемости и смертности [1]. Данный клинический синдром обусловлен морфологическими изменениями в плацентарной ткани, которые приводят к нарушениям компенсаторно-приспособительных механизмов и функциональной неполноценности органа [2,3]. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что в патогенезе ПН немаловажное значение имеют нарушения созревания ворсинчатого дерева и ангиогенеза плаценты [4-7]. Полноценное развитие ворсинчатого дерева плаценты обеспечивается балансом между разветвляющимся и неразветвляющимся ангиогенезом [6,7]. При тяжелой ПН, сочетающейся с ЗРП, ранней преэклампсией, выраженными нарушениями кровообращения в системе “мать-плацента-плод”, в плацентарной ткани отмечается преобладание неразветвляющегося ангиогенеза [8]. При этом межворсинчатое пространство значительно расширено, а ворсинчатое дерево образовано преимущественно длинными узкими неветвящимися ворсинами с плотной стромой и небольшим количеством сосудов. В таких ворсинах значительно снижена площадь синцитио-капиллярных мембран, являющихся основным местом газообмена и транспорта в плаценте [3,5,9,10]. Напротив, при поздней преэклампсии, ЗРП I степени незначительных нарушениях плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока, наблюдается преобладание разветвляющегося ангиогенеза [3,5]. При гистологическом исследовании определяются сильно ветвящиеся капилляры с узким просветом, короткие многочисленные терминальные ворсины, большое количество “синцитиальных почек”, сужение межворсинчатого пространства, что следует расценивать как компенсаторные процессы в плаценте [2,3,8].

В последние годы в многочисленных исследованиях изучалась эффективность антикоагулянтов в профилактике ПН [11-13]. Механизм влияния низкомолекулярных гепаринов (НМГ) на процесс плацентации остается неизученным. На самых ранних этапах миграции и инвазии трофобласта, вероятно, имеет место антиапоптотический эффект на клетки трофобласта. Также доказано противовоспалительное действие НМГ, в том числе их способность ингибировать систему комплемента и подавлять активность воспалительных цитоки-

Адрес: 117209, г. Москва, Севастопольский проспект, 24 А

нов и тем самым оказывать протективное действие на синцитиотрофобласт и эндотелий сосудов [14]. Обсуждается влияние НМГ на экспрессию и активность факторов роста. Дисбаланс между про- и антиангиогенными факторами является важнейшей причиной нарушения васкуляризации плаценты. К основным ангиогенным факторам роста относятся сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и плацентарный фактор роста (PlGF), содержание которых снижается при ранней преэклампсии и ЗРП [15]. В некоторых исследованиях отмечено увеличение экспрессии этих регуляторных белков при лечении НМГ.

Во многих клинических исследованиях было показано достоверное снижение частоты развития ранней преэклампсии, ЗРП при применении НМГ в профилактических дозах с ранних сроков гестации [11-13]. Однако исследований, предполагавших сочетание анализа клинической и морфологической картины при ПН, немного. Также не изучено влияние терапии НМГ на морфологическую картину плаценты.

Целью исследования было сопоставление эффективности применения НМГ с различных сроков гестации для профилактики ПН на основании морфологического исследования плацент.

Материал и методы

Было проведено сравнительное гистологическое исследование 40 плацент пациенток с одноплодной беременностью. Критериями включения были наличие в анамнезе неблагоприятных перинатальных исходов, возникших вследствие ПН, в том числе ЗРП II-III степени, преэклампсии средней и тяжелой степени, антенатальной гибели плода, а также терапия НМГ, начатая с любых сроков гестации или на прегравидарном этапе. Из исследования исключали пациенток, у которых причиной гибели плода или новорожденного были гемолитическая болезнь, врожденные пороки развития, внутриутробная инфекция и др.

Обследование включало в себя ультразвуковую фетометрию, доплерометрию кровотока в сосудах системы маточно-плацента-плод (маточные артерии, артерия пуповины, средняя мозговая артерия плода), кардиотокографию в динамике. Макроскопическое исследование последов проводили непосредственно после родов в соответствии с общепринятыми рекомендациями [16]. Оценивали массу, длину, ширину, толщину плаценты, рассчитывали плацентарно-плодовый коэффициент. Снижение массы плаценты более чем на 10% от должной расценивали как гипоплазию плаценты. Удельную площадь инфарктов плаценты оценивали с помощью прозрачной сантиметровой сетки. Сетку накладывали на плаценту и очерчивали ее контур; далее на этот отпечаток переносили контуры области некроза с последующим расчетом отношения площади инфаркта к общей площади поверхности плаценты в процентах. Значимыми считали инфаркты, суммарная удельная площадь которых превышала 10%.

После макроскопического исследования вырезали 6 образцов ткани размером 1,0 × 0,5 × 0,5 см (по 2 из краевой, парацентральной, центральной зоны с материнской и плодовой сторон), которые фиксировали в 10% нейтральном формалине. При необходимости брали дополнительные образцы ткани плаценты из зон патологических изменений.

Гистологическое исследование проводили на парафино-

вых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Препараты исследовали при помощи микроскопа Leica DM4000 со стандартным набором оптики. Микрофотографии получены при помощи камеры Leica DFC495. Для морфометрии использовали программное обеспечение ImageScope M.

При морфометрическом исследовании оценивали зрелость ворсинчатого дерева, удельную площадь ворсин, межворсинчатого пространства, сосудистого русла ворсин, синцитиальных почек. Удельную площадь (УП) ворсин рассчитывали как отношение площади всех ворсин к площади микрофотографии в целом. Для расчета удельной площади межворсинчатого пространства из площади микрофотографии (100%) вычитали удельную площадь всех ворсин, фибриноида и синцитиальных почек. Удельную площадь сосудистого русла определяли как отношение площади сосудов к площади микрофотографии в целом. Для оценки васкуляризации ворсин рассчитывали сосудисто-стромальное соотношение (ССС) по следующей формуле: $ССС = \frac{УП \text{ сосудистого русла}}{(УП \text{ ворсин} - УП \text{ сосудистого русла})}$.

Особое внимание уделяли оценке ангиогенеза, а именно — преобладанию разветвляющегося или неразветвляющегося его типов. Преобладание разветвляющегося ангиогенеза характеризуется повышенным количеством терминальных ворсин, сужением межворсинчатого пространства, выраженным ветвлением капилляров, значительным количеством синцитиальных почек (изменения Tenney-Parker). Напротив, при преобладании неразветвляющегося ангиогенеза ворсинчатое дерево представлено длинными нитеподобными ворсинами с плотной стромой и небольшим количеством сосудов. Все указанные выше показатели оценивали в 12 полях зрения в каждом наблюдении.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета Statistica (версия 10). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия U Манна-Уитни, для сравнения относительных величин применяли критерий χ^2 . Статистически достоверными считали различия при вероятности ошибки выдвигаемой гипотезы (p) менее 5%.

Результаты

В зависимости от сроков начала терапии НМГ пациентки были разделены на три группы: 1-я (n=12) — лечение с прегравидарного этапа, 2-я (n=14) — в первом триместре беременности, 3-я (n=14) — с момента диагностики ПН. Пациентки трех групп существенно не различались по возрасту, антропометрическим показателям и структуре экстрагенитальной патологии.

У пациенток первых двух групп частота развития осложнений беременности, обусловленных ПН, была достоверно ниже, чем в 3-й группе (рис. 1). Так, частота преэклампсии в трех группах составила 25%, 14% и 79%, соответственно (p=0,0003 и p=0,003 по сравнению с первыми двумя группами). Частота преэклампсии тяжелой степени достоверно различалась только между 1-й и 3-й группами (8% и 36%, соответственно; p=0,04). Маловодие в 1-й и 2-й группах встречалось достоверно реже (50% и 43%, соответственно), чем в 3-й группе (86%). У большинства пациенток 3-й группы (86%) беременность сопровождалась развитием ЗРП, в то время как в первых двух группах данное осложнение отмечалось менее чем в половине наблюдений (42% и

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

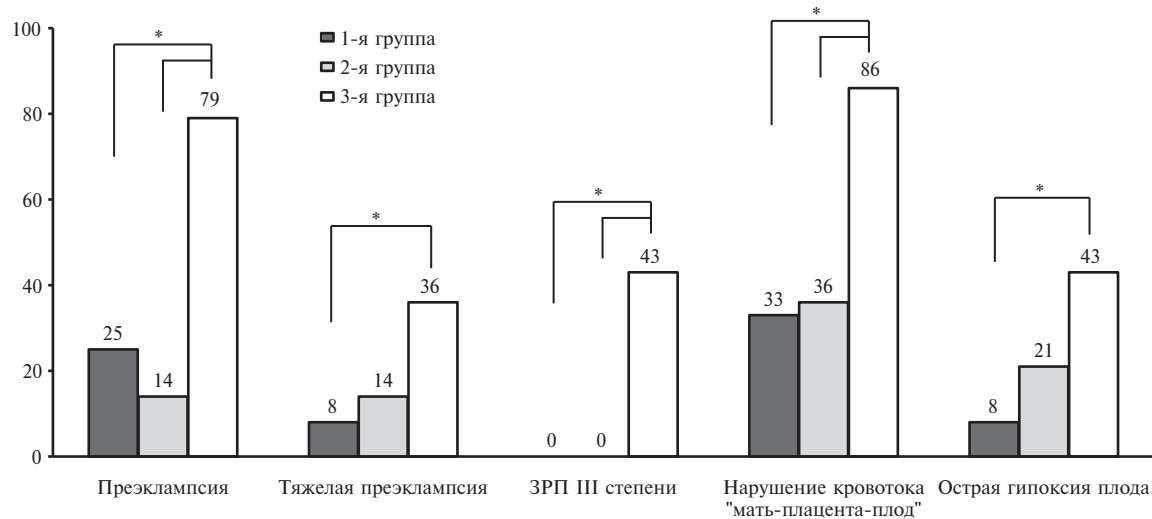


Рис 1. Частота развития осложнений беременности в группах (звездочкой обозначены достоверные различия)

43%, соответственно, $p=0,009$ и $p=0,009$). При этом у 43% пациенток 3-й группы была выявлена ЗРП III степени, в то время как в первых двух группах таких осложнений не было. Нарушения доплерометрии кровотока в системе "мать-плацента-плод" в 3-й группе встречались достоверно чаще (86%), чем в 1-й и 2-й группах (33% и 36%, соответственно, $p=0,003$). Острая гипоксия плода реже развивалась в первых двух группах, однако различие достигло статистической значимости только между 1-й и 3-й группами (8% и 43%, соответственно, $p=0,02$).

Большинство пациенток всех групп были родоразрешены оперативно. Однако в 3-й группе экстренное кесарево сечение по витальным показаниям со стороны пациентки или плода проводилось достоверно чаще (64%), чем в 1-й (17%; $p=0,003$) и 2-й группе (14%; $p=0,008$). В 3-й группе частота преждевременных родов (64%) была достоверно выше, чем в 1-й (17%; $p=0,003$) и 2-й группах (14%; $p=0,008$).

В 3-й группе средняя масса новорожденных составила $1907,3 \pm 627,5$ г и была достоверно ниже, чем в 1-й группе ($2704,3 \pm 644,6$ г; $p=0,003$) и 2-й группе ($2849,2 \pm 723,2$ г; $p=0,002$). Достоверной разницы средней массы новорожденных между первыми двумя группами не выявили. В отделение реанимации и интенсивной терапии были переведены 2 (17%) из 12 новорожденных 1-й группы, 5 (36%) из 14 новорожденных 2-й группы и 10 (71%) из 14 новорожденных 3-й группы. При попарном сравнении достоверные различия были выявлены между 1-й и 3-й группами ($p=0,003$) и 2-й и 3-й группами ($p=0,03$).

При макроскопическом исследовании последов краевое и оболочечное прикрепление пуповины встречалось с одинаковой частотой во всех трех группах. Инфаркты в 1-й группе отмечались достоверно реже, чем в 3-й группе (8% и 50%, соответственно; $p=0,02$). Достоверных различий частоты инфарктов между 2-й и 3-й группами, а также между 1-й и 2-й

группами выявлено не было.

Средняя масса плаценты в 3-й группе составила $294,8 \pm 80,3$ г и была достоверно ниже, чем в 1-й группе ($415,0 \pm 96,9$ г) и 2-й группе ($409,5 \pm 120,6$ г). У пациенток первых двух групп средняя масса плаценты не отличалась (рис. 2). Чтобы нивелировать различия массы плацент, обусловленные сроком родоразрешения, мы сравнили степень гипоплазии плацент. В 1-й группе масса плаценты была меньше должной для данного срока гестации только в 3 наблюдениях в среднем на 11,5%, во 2-й группе — в 5 случаях в среднем на 25,6%, в 3-й группе — в 9 случаях в среднем на 27,3%. Средняя длина и ширина плацента в 3-й группе были достоверно меньше, чем в первых двух группах (табл. 1).

Значение плацентарно-плодового коэффициента между группами не различалось и составило в среднем $0,15 \pm 0,03$.

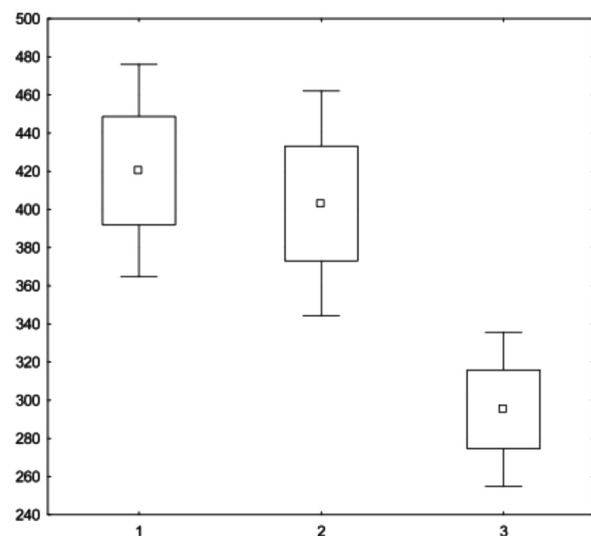


Рис 2. Масса плацент (г) в трех группах

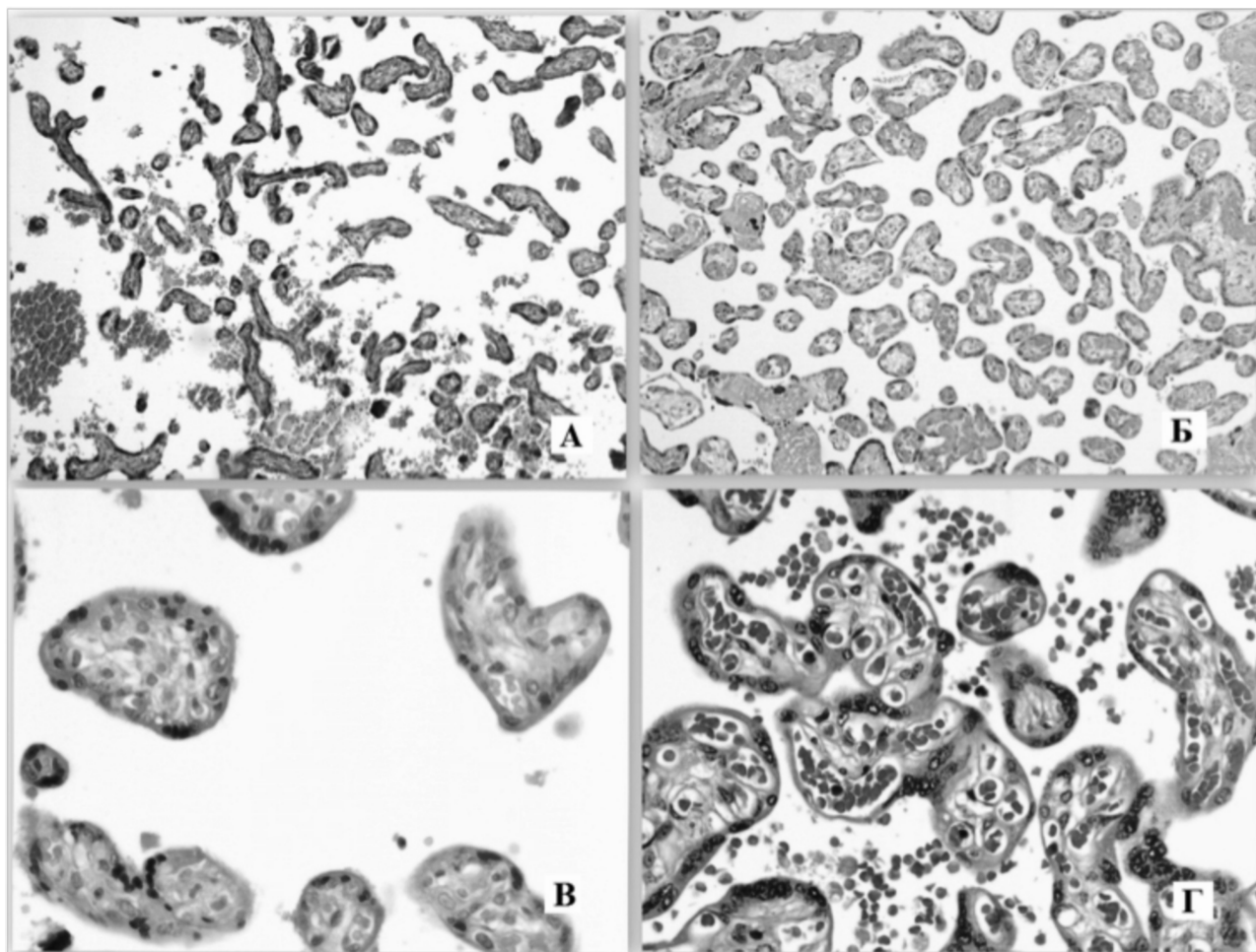


Рис. 3. Строение ворсинчатого дерева при позднем (А,В) и раннем назначении НМГ (с первого триместра или прегравидарного этапа, Б,Г), окраска гематоксин-эозин. А — низкая удельная площадь ворсин, расширение межворсинчатого пространства, преобладание мелких ворсин, об $\times 10$. Б — высокая удельная площадь терминальных ворсин с полнокровными сосудами, синцитиальными почками, об $\times 10$. В — терминальные ворсины с плотной стромой, мелкими сосудами, об $\times 40$. Г — терминальные ворсины с большим количеством сосудов, синцитиальными почками, протяженными синцитиокапиллярными мембранами, об $\times 40$

В большинстве плацент (64,3%) пациенток 3-й группы было выявлено преобладание неразветвляющегося ангиогенеза. Ворсинчатое дерево было преимущественно представлено длинными узкими ворсинами с плотной стромой, расширением межворсинчатого пространства, небольшим количеством сосудов ворсин, снижением

количества синцитио-капиллярных мембран (рис. 3А,В). В 1-й группе неразветвляющийся ангиогенез отмечен только в 8,3% случаев, во 2-й группе — в 14,3% ($p \leq 0,05$ по сравнению с 3-й группой). В большинстве плацент пациенток первых двух групп определялось нормальное развитие ворсинчатого дерева с большим

ТАБЛИЦА 1. Структурные особенности последов в зависимости от сроков начала терапии НМГ

Морфологический признак	1-я группа	2-я группа	3-я группа	P_1	P_2	P_3
Гипоплазия плаценты, %	25,0	35,7	64,3	нд	0,02	нд
Инфаркты, %	8,3	35,7	50,0	нд	0,02	нд
Краевое/оболочечное прикрепление пуповины, %	16,7	21,4	28,6	нд	нд	нд
Преобладание неразветвляющегося ангиогенеза, %	8,3	14,3	64,3	нд	0,003	0,007
Удельная площадь ворсин	$0,70 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,07$	$0,53 \pm 0,10$	0,02	0,0001	0,01
Удельная площадь межворсинчатого пространства	$0,26 \pm 0,07$	$0,34 \pm 0,07$	$0,43 \pm 0,1$	0,01	0,0001	0,01
Удельный объем сосудистого русла	$0,13 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,03$	нд	0,02	0,02
Сосудисто-стромальное отношение	$0,46 \pm 0,17$	$0,46 \pm 0,12$	$0,28 \pm 0,17$	нд	0,01	0,01

Примечание: p_1 — достоверность различий показателя между 1-й и 2-й группами, p_2 — между 1-й и 3-й группами, p_3 — между 2-й и 3-й группами. Приведены $M \pm m$, если не указано иное

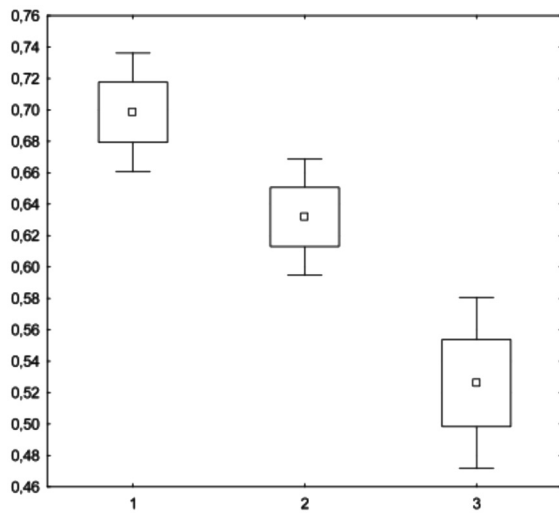


Рис 4. Удельная площадь ворсин в трех группах

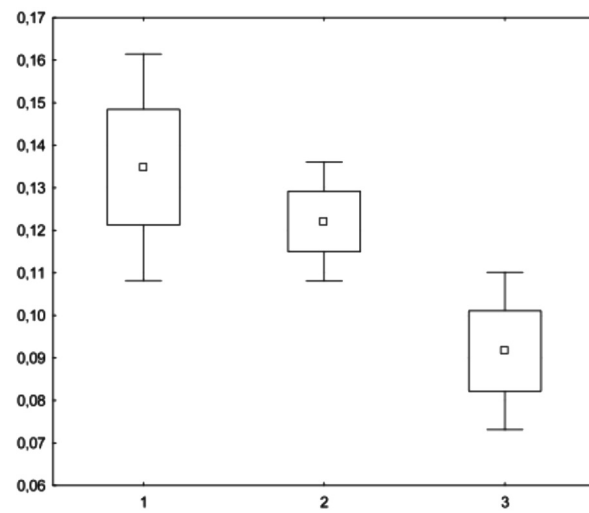


Рис 5. Удельная площадь сосудистого русла ворсин в трех группах

количеством специализированных терминальных ворсин с развитыми синцитио-капиллярными мембранами (рис. 3Б,Г).

Удельная площадь ворсин достоверно различалась между тремя группами при попарном сравнении и составила $0,70 \pm 0,07$ в 1-й группе, $0,63 \pm 0,07$ во 2-й группе и $0,53 \pm 0,10$ в 3-й группе (рис. 4). Удельная площадь межворсинчатого пространства в трех группах составила $0,26 \pm 0,07$, $0,34 \pm 0,07$ и $0,43 \pm 0,10$, соответственно. Удельная площадь сосудистого русла ворсин была самой низкой в 3-й группе ($0,09 \pm 0,03$) и самой высокой в 1-й группе ($0,13 \pm 0,05$). При попарном сравнении достоверные отличия выявлены между группами 1-й и 3-й группами, а также между 2-й и 3-й группами (рис. 5). Стромально-сосудистый коэффициент составил $0,46 \pm 0,17$ в 1-й группе, $0,46 \pm 0,12$ во 2-й группе и $0,28 \pm 0,17$ в 3-й группах. При попарном сравнении выявлены достоверные различия между 1-й и 3-й группами, а также между 2-й и 3-й группами.

При сопоставлении клинических и морфологических данных выявлена корреляция между стромально-сосудистым коэффициентом и массой плода средней степени (коэффициент корреляции 0,45)

Обсуждение

В нашем исследовании была показана более высокая эффективность ранней антикоагулянтной терапии в профилактике плацента-ассоциированных осложнений беременности у пациенток с неблагоприятными перинатальными исходами в анамнезе. При клиническом анализе выявлено достоверное снижение частоты развития преэклампсии, ЗРП, нарушений маточно-плацентарного и плодового-плацентарного кровотока при назначении терапии НМГ с ранних сроков беременности или прегравидарного этапа. Начинать лечение НМГ предпочтительно с прегравидарного этапа, так как только в этом случае достоверно снижается частота разви-

тия преэклампсии тяжелой степени и острой гипоксии плода. Наши результаты согласуются с данными других российских и зарубежных исследований [4,13,15].

При гистологическом исследовании показано положительное влияние НМГ, назначенных на ранних сроках гестации или на прегравидарном этапе, на формирование ворсинчатого дерева и сосудистой сети плаценты. При более позднем назначении НМГ чаще встречалась выраженная гипоплазия плаценты, вероятно, за счет менее развитого ворсинчатого дерева. В 3-й группе в плацентарной ткани наблюдалось преобладание неразветвляющегося ангиогенеза, характеризовавшегося расширением межворсинчатого пространства, уменьшением количества терминальных ворсин и снижением протяженности синцитио-капиллярных мембран. Клинически данный морфологический вариант соответствовал тяжелой ранней преэклампсии, ЗРП III степени и выраженным нарушениям показателей доплерометрии кровотока в системе «мать-плацента-плод». В исследованиях многих авторов были выявлены те же клинко-морфологические параллели [5,13]. Вероятно, назначение НМГ на поздних сроках гестации не оказывает значимого влияния на ветвление ворсинчатого дерева и ангиогенез и может быть неэффективным. В первых двух группах нарушение ветвления ворсин плаценты наблюдалось достоверно реже, чем в 3-й группе. Соответственно, удельный объем ворсин и сосудистого русла был достоверно выше. При гистологическом сравнении плацент у пациенток первых двух групп достоверных различий удельного объема сосудистого русла и стромально-сосудистого коэффициента выявлено не было, однако удельный объем ворсин у пациенток 1-й группы достоверно превышал таковой у пациенток 2-й группы. Увеличение площади ворсинчатого дерева, несмотря на одинаковую удельную площадь сосудистого русла, обеспечивает лучшую внутриворсинчатую гемодинамику и кровоснабжение плода.

Заключение

Таким образом, наиболее благоприятная морфологическая картина наблюдается при назначении НМГ до беременности: преобладание разветвляющегося ангиогенеза, большое количество терминальных ворсин с развитыми синцитио-капиллярными мембранами, высокий удельный объем ворсин и сосудов в плацентарной ткани. С клинической точки зрения в данной группе пациенток были наиболее благоприятными перинатальные исходы, наибольшей масса новорожденного и наименьшим количеством осложнений беременности (преэклампсия, нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», ЗРП).

Работа выполнена в рамках государственного задания МГУ им. М.В. Ломоносова.

1. Савельева Г.М., Федорова М.В., Клименко П.А., Сичинава Л.Г. Плацентарная недостаточность. Москва, Медицина, 1991.
2. Шербина Н.А., Макаренко М.В., Кузьмина И.Ю. Роль нарушений ангиогенеза в формировании плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода. Молодой вчений 2014;7:145-8.
3. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. New York: Springer Verlag; 1990.
4. Безнощенко Г.Б., Кравченко Е.Н., Рогова Е.В. и др. Плацентарная недостаточность и состояние плацентарной области матки у беременных с преэклампсией. Российский вестник акушера-гинеколога 2014;5:4-8.
5. Ларина Е.Б., Мамедов Н.Н., Нефедова Н.А. и др. Синдром задержки роста плода: клинико-морфологические аспекты. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2013;12(1):22-7.
6. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней 2007;56(3):129-33.
7. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.С. и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты. Медицинская иммунология 2008;10(4-5):347-52.
8. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. Part III. Changes in complicated pregnancies. Placenta 2004;25:127-39.
9. Ляпин В.М., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Синцитио-капиллярные мембраны в ворсинах плаценты при ранней и поздней преэклампсии. Современные проблемы науки и образования 2015;5:295.
10. Щеголев А.И., Ляпин В.М., Туманова У.Н. и др. Гистологические изменения плаценты и васкуляризация ее ворсин при ранней и поздней преэклампсии. Архив патологии 2016;78(1):13-8.
11. Макасария А.Д., Бицалзе В.О., Акиншина С.В. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Применение низкомолекулярного гепарина в акушерской, гинекологической и онкологической практике. Consilium Medicum 2005;7:556-65.
12. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б., Клименко П.А. Нарушения внутриматочного кровообращения и их прегравидарная коррекция у пациенток с тяжелым гестозом в анамнезе. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии 2010;9(3):5-9.
13. Rodger MA, Carrier M, Le Gal G, et al. Meta-analysis of low-molecular-weight heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications. Blood 2014;123(6):822-8.

14. Duffett L, Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. Br J Haematol 2015;168(5):619-38.
15. Sobel ML, Kingdom J, Drewlo S. Angiogenic response of placental villi to heparin. Obstet Gynecol 2011;117(6):1375-83.
16. Милованов А.П. Патология системы мать-плацента-плод. Москва, Медицина, 1999.

Low molecular weight heparins for prevention of placental insufficiency: clinical and morphological aspects

E. Larina, N. Oleynikova, D. Revina, N. Mamedov, A. Andreev, E. Bugerenco, P. Malkov, O. Panina

Aim. To compare efficacy of treatment with low molecular weight heparins (LMWH) initiated at different terms of gestation for prevention of placental insufficiency.

Material and methods. We studied 40 placentas from patients who were receiving LMWH during pregnancy because of a history of preeclampsia, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome, intrauterine fetal death, fetal growth retardation. Patients were distributed into three groups. Twelve patients from the 1st group started treatment with LMWH before pregnancy, 14 patients from the 2nd group were treated from the first trimester of pregnancy and 14 patients from the 3rd group started anticoagulation when placental insufficiency was detected. We estimated weight, length and width of placenta and placenta-fetus ratio and conducted morphometric analysis of the villous tree, terminal villi and its vascularization.

Results. Early treatment with LMWH before pregnancy or from the early stages of pregnancy was associated with a lower prevalence of branching angiogenesis, a better vascularization of placenta and a lower frequency of placental insufficiency. A rate of placental insufficiency, pre-eclampsia and fetal growth retardation was significantly lower in patients who started treatment earlier.

Conclusion. In women with a history of placental insufficiency treatment with LMWH should be started at a pregravid stage.

Keywords. Angiogenesis, intrauterine growth retardation, low-molecular-weight heparin, placenta, preeclampsia. Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (1), 35-40.