

УДК 618.56 – 007.281, 616.151.511

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

¹Гребнева О.С., ²Зильбер М.Ю., ¹Волкова А.А.

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург,
e-mail: aspirant-gkb24@mail.ru

²«Медикал Консалтинг Групп», Москва

Проведён литературный обзор работ, посвящённых проблематике патогенеза преждевременной отслойки плаценты. Рассмотрены наиболее распространённые теории, объясняющие причины и патофизиологию отслойки плаценты. Большинство авторов среди наиболее вероятных факторов развития преждевременной отслойки плаценты выделяют генетически-обусловленные тромбофилии, воспалительный процесс, патологию маточных сосудов и иммунологические нарушения. Несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема патогенеза преждевременной отслойки плаценты не может считаться окончательно решённой. В виду витальной угрозы данной патологии для матери и плода, изучение развития патогенеза преждевременной отслойки плаценты продолжает оставаться одним из актуальных направлений современного акушерства.

Ключевые слова: преждевременная отслойка плаценты, генетическая тромбофилия, цитокины, спиральные артерии.

DISCUSSION PATHOGENESIS PREMATURE PLACENTAL ABRUPTION (REVIEW)

¹Grebneva O.S., ²Zilber M.Y., ¹Volkova A.A.

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, e-mail: ole4ka-84-04-05@mail.ru,

²“Medical Consulting Group”, Moscow

Conducted a review of works devoted to the problems of the pathogenesis of premature placental abruption. It is considered the most common theories explaining the causes and pathophysiology of placental abruption. Most of the authors are among the most likely factors in the development of premature placental abruption release of genetically caused thrombophilia, inflammation, abnormal uterine vascular and immunological disorders. Despite a solid scientific background, the problem of the pathogenesis of premature placental abruption can not be considered definitively settled. Since this pathology vital threat to the mother and fetus, the study of the pathogenesis of premature placental abruption continues to be one of the important directions of modern obstetrics.

Keywords: premature placental abruption, genetic thrombophilia, cytokines, spiral arteries.

Введение

К отслойке плаценты относятся все случаи преждевременного отделения плаценты от места своего прикрепления, произошедшие до рождения плода. В настоящее время вопросам формирования системы мать-плацента-плод посвящается большое число работ. Данные многочисленных исследований обобщают регуляторные факторы гестационных изменений в эндометрии, при имплантации и плацентации. В координации этих процессов участвуют многочисленные гормональные, сосудистые, иммунологические, молекулярно-генетические и другие механизмы. Патология системы мать-плацента-плод на ранних этапах беременности рассматривается как предиктор многих гестационных осложнений. Понимание особенностей формирования хориона, начиная с ранних сроков беременности, а также рассмотрение плаценты с позиции экспрессии в ней многочисленных сигнальных молекул позволяет более подробно ра-

зобраться в патогенезе различных состояний, приводящих к неудачным исходам беременности, в том числе, преждевременной отслойке плаценты.

Анализ литературных источников последних лет показал, что лидирующая роль в теориях патогенеза преждевременной отслойки плаценты отводится генетически-обусловленным тромбофилиям, воспалительному процессу, патологии маточных сосудов и иммунологическим нарушениям. В то же время нельзя не отметить, что единого представления о причинах и механизмах развития отслойки плаценты нет, поэтому представляет интерес рассмотрение различных точек зрения на данную проблему.

Теория влияния наследственных дефектов гемостаза

Существует ряд исследований, доказывающих семейную предрасположенность к преждевременной отслойке плаценты. Так, в 5% случаев отслойка плаценты происходила у пациенток первой степени родства.

Риск отслойки тяжелой степени был в два раза выше в случае преждевременной отслойки в анамнезе у сестер, тогда как отслойки средней и легкой степени тяжести не увеличивали риск возникновения этой патологии у родственниц [33,45]. Было установлено, что женщины с анамнезом преждевременной отслойки плаценты имеют 7-20-кратный риск отслойки при последующих беременностях, поэтому они должны относиться к группе высоко риска [35]. Преждевременная отслойка плаценты рецидивирует в 3-17% случаев после одного эпизода и в 19-25% случаев после двух эпизодов [40,49,52]. В США в 2005 году было проведено ретроспективное исследование, в которое были включены женщины, имевшие ряд гестационных осложнений: преэклампсия, отслойка плаценты и задержка внутриутробного развития плода. Сходные факторы риска и общность патофизиологических механизмов этих патологий дали авторам основания предполагать, что они являются составляющими единого синдрома, названного «ишемической болезнью плаценты» [24].

В процессе анализа полученных результатов возникло предположение о наследственной предрасположенности к преждевременной отслойке плаценты. Ряд исследователей связывает данную патологию с генетически обусловленной тромбофилией. Несмотря на то, что статистико-популяционные исследования, посвященные роли врожденных дефектов гемостаза в этиологии преждевременной отслойки плаценты активно ведутся с середины 90-х годов, единый взгляд на проблему отсутствует. В настоящее время наибольший интерес среди наследственных тромбофилий представляют следующие: мутации генов MTHFR C677T, MTHFR C1298T, FV (Leiden), фибриногена, протромбина FII, полиморфизм гена PAI-1.

Исследование, проведенное Макацария Н.А., показало роль сочетания мутаций в генах гемостаза и антифосфолипидного синдрома (АФС) с осложнениями беременности. Согласно данной работе, у 36% женщин выявлено сочетание мутации FV Leiden и полиморфизма PAI-1 4G/4G, у 44% – АФС, при этом в сочетании с генетической тромбофилией – у 28%. Мутация гена протромбина G20210A выявлена у 4% женщин, MTHFR C677T – у 80% женщин [4].

По данным Самбуровой Н.В. у абсолютного большинства пациенток (90,7%) с пре-

ждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты в анамнезе выявлены мультигенные формы тромбофилии, и у 19% – сочетание различных форм тромбофилии с циркуляцией антифосфолипидных антител [19].

Зайнуллина М.С. продемонстрировала, что у пациенток, перенесших отслойку плаценты, достоверно чаще встречается мутация С677Т в гене MTHFR, полиморфизм G/A-455 в гене фибриногена, полиморфизм 4G/5G в гене PAI-1 [8].

Зарубежными учеными был проведен мета-анализ роли наследственной тромбофилии в формировании преждевременной отслойки плаценты. Сопоставлялись данные десяти проспективных когортных исследований, в которых изучалась связь между мутацией Лейдена, протромбиновой мутацией и мутациями генов фолатного цикла с преждевременной отслойкой плаценты. Эти исследования включали 12308 женщин. Было установлено, что распространенность FVL составила 5,1%. У пациенток не было выявлено значимой взаимосвязи между любым видом тромбофилии и отслойкой плаценты. Так, абсолютный риск отслойки плаценты у FVL- позитивных женщин составлял 1,3% по сравнению с 0,9% для FVL- отрицательных женщин. Отношение шансов для отслойки плаценты у женщин с мутацией FVL (гомозиготные или гетерозиготные) был 1,85 (95% ДИ 0.92-3.70). Для женщин с мутацией гена протромбина (гомозиготные или гетерозиготные) отношение шансов отслойки плаценты составило 2.02 (95% ДИ 0.81-5.02). В результате мета-анализа авторами было установлено, что отношение шансов возникновения преждевременной отслойки плаценты у женщин, являющихся носителем мутации в гене MTHFR677 – составило 2,32 (ДИ 0,93-5,78), мутации в гене MTHFR 1298 – 2.31 (ДИ 0.92,-5.81) [44]. Отсутствие корреляции между преждевременной отслойкой плаценты и наличием мутаций в генах фолатного цикла подтверждено сопоставимыми концентрациями гомоцистеина и фолиевой кислоты в профилях плазмы у группы исследования и группы контроля. В ряде исследований высокая концентрация фолатов в эритроцитах снижает риск плацентарной отслойки. Вместе с тем, по данным мета-анализа, дефицит фолиевой кислоты не является фактором риска для отслойки плаценты (ОШ 25,9, 95% ДИ 0.9-736.3) [24,43].

Согласно исследованию M.Tikkanen, с отслойкой плаценты был связан M385T полиморфизмом в гене фактора V, а не с мутацией Лейдена [52]. По данным M. Kipfermanc и соавт., 25-50% пациенток с отслойкой плаценты являются носителями гена мутации Лейдена [36].

Silver R.M. с соавт., исследовав 4167 случаев отслойки плаценты, отметили особенность генетической тромбофилии у обследованных пациенток в виде полиморфизма тромбоцитарных рецепторов, выявленных в 39% случаев, что может быть оценено как фактор повышенного риска микроциркуляторных расстройств в артериальном русле. Отношение шансов возникновения преждевременной отслойки плаценты при наличии полиморфизма тромбоцитарных рецепторов составил 2,23 (ДИ 0,52-9,8) [49].

Согласно исследованию Martinelli I.P., наличие данной мутации увеличивает шансы отслойки плаценты в 0,3 (ДИ 0,05-0,34). В то же время в работе Sanchez S.E. и соавт., обследовавших 1733 женщины, демонстрируется следующее отношения шансов возникновения отслойки плаценты: для гетерозиготы 4G/5G vs 5G/5G ОШ 0.43 (ДИ

0.06–3.07), для гомозиготы 4G/4G, vs 5G/5G ОШ 2.53 (ДИ 0.51–12.61) [48].

По данным M.Brenner и соавт., у 60% пациенток с преждевременной отслойкой плаценты выявляется генетическая форма тромбофилии, а у 10% – приобретенная форма [26].

Степановой А.А. показано, что тромбофилии (сочетанная, АФС и генетически обусловленная тромбофилия) диагностируются у 11,5% беременных с преждевременной отслойкой плаценты. Наиболее неблагоприятными являются ситуации, когда имеет место мультигенная наследственная тромбофилия, сочетание наследственных дефектов гемостаза с антифосфолипидным синдромом либо сочетание тромбофилии с серьезной акушерской или экстрагенитальной патологией. Кроме того, в этом же исследовании из 135 случаев преждевременной отслойки плаценты присутствие любой тромбофилии было обнаружено у 85 женщин (63,0%) [20].

Распространение генетически-обусловленных тромбофилий у женщин с преждевременной отслойкой плаценты в анамнезе по данным ряда авторов представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распространение генетически-обусловленных тромбофилий у женщин с преждевременной отслойкой плаценты в анамнезе

Авторы	Число участников исследования	MTHFR C677T	мутация гена MTHFR C1298T	Полиморфизм гена PAI-1	Мутация гена FV	Мутация гена фибриногена	Мутация гена протромбина FII	Мутация в гене тромбоцитарного звена
Зайнуллина М.С	1280	62,3%	66,9%	38,2%	-	18,5%	-	-
Мхейдзе Н.Э.	106	57,4%		61%	-	-	-	-
Панфилова О.Ю.	80	43,8%	25%	35%	6,7%	10%	-	-
Макацария А.Д.	-	80%		36%		-	4%	-
Rodger M.A. и др.	12308	44%	38%	-	5,1%	-	7,9%	-
Kipfermanc M. и др.	56	-		-	20-50%	-	-	-
Robert M. И др.	4167	-		-	-	-	-	39%
Brenner J и др.	317	60%						
Степанова А.А.	135	63%						

Умеренная статистическая неоднородность может быть связана с непоследовательным и нечетким определением термина «отслойка плаценты» в разных исследованиях и различные критерии включения в основную группу по срокам реализации преждевременной отслойки плаценты. Тем не менее, все авторы сходятся во мнении, что генетически-обусловленная тромбофилия создает условия для активации внутрисосудистого свертывания крови, десинхронизирует процессы фибринолиза и фибринообразования при имплантации. В создавшихся при этом условиях активность протеаз, синтезируемых бластоцистой, становится относительно недостаточной, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину. Вместе с тем, тромбофилия способствует возникновению синдрома системного воспалительного ответа, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, оксидативного стресса, эндотелиопатии [12,24].

Хотя в настоящее время в практику активно внедряются молекулярно-генетические методы исследования, окончательные выводы о связи наследственных тромбофилий и отслойки плаценты еще преждевременны. Ассоциации отслойки плаценты с отдельными видами полиморфизмов не часто встречаются в популяции, поэтому прием антикоагулянтов в качестве профилактики преждевременной отслойки плаценты у женщин, являющихся носителями генетических тромбофилий должен назначаться сугубо индивидуально и с учётом других факторов риска [47].

Теория доминирующей роли воспаления

Согласно современным представлениям, физиологическую беременность можно охарактеризовать как «умеренное воспаление», при котором происходит активация иммунокомпетентных клеток на местном уровне. Возможность нормального протекания гестации у здоровых женщин обеспечивается нормальным функционированием иммунорегуляторных механизмов. Ряд авторов поддерживает теорию о том, что преждевременная отслойка плаценты является результатом воспалительной реакции, которая прогрессирует вследствие несостоятельности механизмов местного иммунитета. Основанием для развития данной теории послужили результаты гистологического исследования плацент.

R. Romero с соавт. обобщили результаты зарубежных исследований с 2007 по 2011 гг. и показали, что наиболее распространенным повреждением, обнаруженным в плацентах пациенток с преждевременной отслойкой, является острое воспаление. Сосудистые поражения занимают второе место среди патологических изменений плаценты у обследованных женщин. По данным Dommissе J. с соавт., у 34,1% женщин со спонтанной преждевременной отслойкой плаценты наблюдался хориоамнионит и плацентит, в то время как у женщин контрольной группы данные изменения имели место в 11,8% случаев. Denise A., Cande V. Ananth и соавт. исследовали 162 последа женщин после преждевременной отслойки плаценты. Их исследование демонстрирует, что микроскопические изменения, характерные как для острого, так и для хронического воспалительного процессов, являются доминирующими и встречаются до 97,5% случаев. S. Furukawa, H. Sameshima изучили 97 последов, и полученные результаты схожи с данными предыдущих исследователей [25,28,30,46].

Микроскопические изменения плацент после преждевременной отслойки плаценты по данным ряда исследователей отражены в таблице 2.

Согласно обобщенным данным отечественных и зарубежных исследователей, воспалительный процесс может привести к увеличению продукции провоспалительных цитокинов, которые стимулируют синтез матричных металлопротеиназ (ММП) в трофобласте, что ведёт к разрушению внеклеточного матрикса и межклеточных взаимосвязей и, как следствие, к преждевременной отслойке плаценты. По данным Э.К. Айламазяна с соавт., нарастание отека децидуальной оболочки в ходе беременности способствует отделению последа. Известно, что воспалительные сигналы могут индуцировать синтез тканевого фактора в эндотелиальных клетках и моноцитах, запуская каскад свертывания. Система свертывания в свою очередь повышает хемотаксис и активацию лейкоцитов тромбином, или факторами, освобожденными из активированных тромбоцитов. Таким образом, возникает порочный круг, в котором активация иммунологических механизмов и усиление коагуляции способствуют прогрессированию воспалительной реакции [27,37,38,42].

Таблица 2

Микроскопические изменения плацент, после преждевременной отслойки плаценты

Автор	Число исследованных плацент	Микроскопические изменения, характерные для острого воспаления	Микроскопические изменения, характерные для хронического воспаления	Поражения сосудов децидуальной оболочки	Инфаркты, тромбозы	Другие повреждения
Dommissie J. et al.	18	34,1%	-	58,1%	-	16,6%
Ananth et al.	162	19-60%	97,5%	19,8%	29%	98,7%
S. Furukawa, H. Sameshima et al.	97	6-39%	-	-	10-31%	23-44%
Sh. Suzuki	95	29%	-	9,4%	-	-

Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. и соавт. показали роль воспалительных реакций у беременных с риском преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. У родильниц с преждевременной отслойкой плаценты отмечалась экспрессия ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО-альфа в сыворотке крови на фоне тенденции к снижению содержания ИЛ-10. Выраженность изменений содержания цитокинов зависела от степени тяжести отслойки плаценты [14].

J. Lockwood с соавторами рассматривают теорию о том, что субклинический децидуальный тромбоз может быть первопричиной цепи патогенетических событий в отслойке плаценты за счёт инициации воспалительного процесса, сопровождающегося активацией цитокинов. Предполагается, что отторжение плаценты связано с тромбин-усиленным синтезом продуктов оксидативного стресса, сосудистой активации и коагуляции, например, ИЛ 8 – мощным хемотрактантом нейтрофилов, и приводит к инфильтрации децидуальной оболочки нейтрофилами. Данная теория согласуется с исследованиями отечественных ученых, изучающих роль нарушения системы гемостаза в развитии акушерских осложнений [37].

Проводились исследования, выявляющие связь бактериальных и вирусных инфекций с преждевременной отслойкой плаценты. Предполагается, что бактериальная колонизация плаценты, сопровождающаяся воспалительной реакцией, может инициировать процесс, который, в конечном счете, приводит к преждевременной отслойке пла-

центы. Доказано, что герпес-вирусная и цитомегаловирусная инфекции, являются дополнительными факторами эндотелиопатии, и, как следствие, ухудшают прогноз у пациенток с генетически-обусловленной тромбофилией за счёт стимуляции активного воспаления [7,29,32,39].

В результате анализа представленных работ можно заключить, что воспалительный ответ, провоцируемый различными факторами, запускает каскад патологических изменений в плаценте, в ряде случаев приводящий к отслойке. Вместе с тем, не у всех пациенток доминирует воспалительный фактор в генезе этой патологии, что требует поиска других механизмов.

Теория патологии маточных сосудов

Установлено, что формирование плаценты связано с уникальным ремоделированием сосудов. Глубокие дефекты сосудов плаценты были впервые описаны при преэклампсии и внутриутробной задержке роста плода, которые характеризуются отсутствием или неполным ремоделированием спиральных артерий. В последние годы данный феномен также связывают с другими гестационными осложнениями, в том числе с преждевременной отслойкой плаценты. Некоторые исследователи выделяют доминирующую роль нарушения ремоделирования спиральных артерий в возникновении преждевременной отслойки плаценты. В основе неполноценной перестройки спиральных артерий – высокая резистентность маточных сосудов, которая способствует

формированию эндотелиальной дисфункции в сочетании с активацией прокоагулянтных белков и тромбоцитов. Как следствие развивается ишемия тканей, запускается синдром системного воспалительного ответа и происходит отделение плаценты от плацентарной площадки [6,16,17,21,22].

А.Г. Савицкий предлагает два варианта патогенеза преждевременной отслойки плаценты. При «гипотоническом» варианте вследствие окклюзии нижней полой вены повышается давление в тазовых венах, прогрессирует переполнение кровью венозных депо миометрия и межворсинчатого пространства. Сохранение интенсивности артериального притока в интервиллёзном пространстве при нарастающем затруднении венозного оттока из него в результате приводит к отслойке плаценты. В случае реализации «гипертонического» варианта недостаточность гестационной перестройки миометриального сегмента маточно-плацентарных артерий приводит к снижению их резистентности. Повышение градиента давления между децидуальным сегментом маточно-плацентарной артерии и интервиллёзным пространством сопровождается повышением артериального давления у матери. Активируется тромбообразование в котилодонах, венах, разделительном венозном синусе. Прогрессирующее нарушение венозного дренажа интервиллёзного пространства сочетается с гипоперфузией котилодонов и полным блоком венозного оттока при увеличении гипертонуса миометрия. В определённый момент запредельное повышение давления крови в интервиллёзном пространстве и дренирующих его венах приводит к повреждению стенок децидуальных сегментов маточно-плацентарных вен, затем формируется нарастающая гематома в децидуальной базальной пластинке, и как следствие, происходит отслойка плаценты [18].

При неблагоприятных исходах беременности М. Brosens и соавт. выделяют следующие варианты дефектов плацентарных сосудов: частичное ремоделирование спиральных артерий, отсутствие ремоделирования спиральных артерий и отсутствие ремоделирования спиральных артерий с obstructивными явлениями. Последнее, по данным авторов, встречается при преждевременной отслойке плаценты до 58% случаев. Результаты работы Hung Т.Н. и соавт. показали связь между недостаточным преоб-

разованием спиральных артерий и преждевременной отслойкой плаценты в сроках 13 – 26 недель беременности. Было проведено морфологическое исследование 26 плацент женщин, беременность которых прервалась в сроке от 13 до 26 недель гестации, и установлено, что в 65% спиральные артерии не подверглись полноценной гестационной перестройке [34].

Domisse J. с соавт. сообщают о результатах гистологического исследования плацент, которые были получены во время кесарева сечения у 12 пациенток с клиническим диагнозом отслойки плаценты. В 7 из 12 образцов (58%) отсутствовала физиологическая трансформация спиральных артерий [28].

В исследовании Stone S. и соавт. показано, что в 65% случаев после отслойки плаценты в спиральных артериях наблюдались явления острого атероза [51].

Данные, полученные R.Romero и соавт., подтверждают отсутствие физиологической трансформации спиральных артерий в 41,6% у пациенток с отслойкой плаценты [46].

Williams M. и соавт. изучили взаимосвязь активности митохондрий с возникновением преждевременной отслойки плаценты. Было обнаружено, что повышение частоты обнаружения митохондриальных ДНК- копий в последах отмечается в случаях отслойки плаценты. Вместе с тем было доказано, что пациентки, перенесшие преэклампсию во время настоящей беременности и имеющие повышенное число копий митохондриальной ДНК имели 6 – 7-кратное увеличение шансов отслойки плаценты по сравнению с контрольной группой. Авторы предполагают, что нарушение ремоделирования спиральных артерий и оксидативный стресс – пути, которые участвуют в патогенезе преждевременной отслойки плаценты [53].

Корреляция между маркерами окислительного стресса, активностью лизосомальных ферментов и патологией сосудов плаценты описана в работе Радзинского В.Е. Выявленное отсутствие изменения продукции плацентарных протеинов при преждевременной отслойке плаценты у женщин без преэклампсии, по мнению автора, подтверждает ведущую роль недостаточности плацентарного ложа в патогенезе преждевременной отслойки плаценты. Снижение структурно-функциональной активности

биомембран приводит к резкому угнетению обменных процессов в клетках [16]. Подобные изменения наблюдаются при экстрагенитальных заболеваниях беременных, в первую очередь при анемии различного генеза [1,9,11,13].

H.S. Ghaheh и соавт. провели ретроспективное исследование 78 женщин, у которых произошла преждевременная отслойка плаценты. Исходя из полученных данных, у женщин с артериальной гипертензией не было повышенного риска отслойки – отношение шансов 1,4 [ДИ 0.5-3.6]. В то же время наличие артериальной гипертензии в сочетании с преэклампсией приводило к повышению риска преждевременной отслойки плаценты от 2,8 до 7,7 раза [31].

Итак, роль патологии маточных сосудов в генезе преждевременной отслойки плаценты несомненна. Однако особую значимость в свете прогноза неблагоприятных исходов гестации приобретает наличие экстрагенитальной и акушерской патологии, которая может усугублять патологические изменения в сосудах матки и плаценты.

Теория иммунологических нарушений

Во время беременности материнская иммунная система постоянно взаимодействует с клетками и тканями плода. Несмотря на экспрессию клетками трофобласта чужеродных антигенов, плацента и плод не подвергаются отторжению. Очевидно, что инвазия трофобласта и развитие плаценты находятся под иммунологическим контролем. Толерантность иммунной системы матери по отношению к плоду и ингибирование цитотоксического иммунного ответа обеспечивают физиологическое течение беременности.

Часть исследователей установило ассоциации между преждевременной отслойкой плаценты и нарушением иммунных взаимодействий между матерью и плодом. D.Steinbohn и соавт. показали, что женщины с уровнем HLA-G ниже 9,95 нг/мл имели относительный риск 7,12 для развития преждевременной отслойки плаценты во время беременности [50]. Локусы HLA-G регулируют активность естественных киллеров (NK-клеток). NK-клетки, в свою очередь, эффективно секретируют цитокины, такие как ИНФ- γ , фактор роста эндотелия сосудов, ангиопоэтин-2 и плацентарный фактор роста, которые способствуют полноценной децидуализации и сосудистой ремодуляции,

поддерживают реконструкцию маточных спиральных артерий и способствуют успешному развитию плаценты посредством регуляции инвазии трофобласта. Нарушение этих процессов приводит к эндотелиальной дисфункции, следствием которой может стать преждевременная отслойка плаценты [4,10].

Ряд исследователей обнаружили, что рецидивирующая преждевременная отслойка плаценты практически всегда предшествует рождению мальчика и у большинства пациенток имеются HLA класса II, ограничивающего CD4+ клеточные реакции против антигенов хромосомы «Y». Эти данные свидетельствуют об аномальных материнских иммунных реакциях против антигенов хромосомы «Y» плода, играющих роль при повторных выкидышах и преждевременной отслойке плаценты [41].

Чрезмерная активация иммунной системы у женщин с преждевременной отслойкой плаценты также может быть связана с воздействием сильных супер-антигенов. В качестве таких антигенов могут выступать, в частности, *Chlamydia pneumoniae* и *Chlamydia trachomatis*, которые были выявлены на ранних сроках беременности у женщин, у которых впоследствии развилась преждевременная отслойка плаценты. Однако выявление антител к этим суперантигенам не было значимым в отношении прогноза преждевременной отслойки [52].

К патологиям иммунной системы относятся и антифосфолипидный синдром, характеризующийся склонностью к повышенному тромбообразованию. Тканевой фактор является триггерным фактором коагуляционного каскада, и некоторые авторы придают ему основное значение в механизмах тромбозов при АФС [2,3,5].

По данным Kupferminc M.J. АФС у женщин с преждевременной отслойкой плаценты встречается в 10% случаев [36]. Самбурова Н.В. в своем исследовании демонстрирует, что у 19% пациенток с преждевременной отслойкой плаценты в анамнезе при ретроспективном анализе выявлена циркуляция антифосфолипидных антител [19]. Панфилова О.Ю. в своем исследовании показывает, что пациенток с отслойкой хориона и преждевременной отслойкой плаценты циркуляция антифосфолипидных антител выявляется в 24% случаев [15].

По данным Вереиной Н.К. частота антифосфолипидного синдрома, удовлетворяю-

щего современным диагностическим критериям, у беременных с отягощенным тромботическим и/или акушерским анамнезом, составила 2,7%. При проспективном когортном исследовании женщин с АФС преждевременная отслойка плаценты во II и III триместре произошла в 1,6% случаях, что не отличается от популяционного показателя. Вместе с тем, циркуляция антифосфолипидных антител при наличии и отсутствии полных критериев АФС, обнаружена у 23,3% пациенток. Также в данной работе показано, что для реализации той или иной акушерской патологии важна ассоциация с экстрагенитальными факторами. Для преждевременной отслойки плаценты особо значимы реактивация хронических вирусных инфекций, гипотиреоз, отягощенная наследственность в отношении тромбозов [5].

Согласно исследованию Макацария А.Д., у 44% женщин с преждевременной отслойкой плаценты выявлен АФС. Brenner и соавт. обследуя пациенток с преждевременной отслойкой плаценты, в 10% выявили приобретенные формы тромбофилий. В структуре осложнений беременности у женщин с АФС геморрагические осложнения – у 29,7%. Статистическая неоднородность может быть связана с тем, что не во всех исследованиях учитываются полные критерии постановки диагноза АФС [12,26]. Так, ни у одной пациентки с циркулирующей антифосфолипидных антител не возникло отслойки плаценты на поздних сроках по данным проспективного когортного исследования 150 женщин Шаховской Е.Н. Несмотря на доказанную взаимосвязь АФС и отслойки плаценты, не всегда гистологические описания плацент после отслойки имеют положительную корреляционную связь с предполагаемыми звеньями патогенеза данной патологии. Сложная природа заболевания предполагает, что приобретенная тромбофилия не играет первостепенной роли в патогенезе преждевременной отслойки плаценты [23].

Заключение

Анализ различных аспектов современного уровня понимания этой проблемы позволяет полагать, что необычайно выражена «многофакторность» патогенеза преждевременной отслойки плаценты. Ни один из факторов не может быть признан ответственным за развитие данной патологии, хотя вклад в ряд патологических процессов

при отслойке, несомненно, вносит каждый из них, причём в различных сочетаниях у разных пациенток.

Диагноз отслойки является клиническим, и точный прогноз и профилактика отслойки в настоящее время невозможны, хотя благодаря развитию новых методик обследования прогностические возможности повышаются. Поэтому активно ведутся поиски предикторов преждевременной отслойки плаценты. Многочисленные исследования рассматривают плаценту как один из важных компонентов диффузной нейроэндокринной системы. В современной литературе значительное внимание уделяется изучению прогестерона, эстрогенов, хорионического гонадотропина, альфа-фетопротеина, факторов роста, интерлейкинов в определении их значимости для выявления патологических состояний, способных привести к преждевременной отслойке плаценты.

Несмотря на солидную научную историю вопроса, проблема патогенеза преждевременной отслойки плаценты не может считаться окончательно решённой. В виду витальной угрозы данной патологии для матери и плода, изучение развития патогенеза преждевременной отслойки плаценты продолжает оставаться одним из актуальных направлений современного акушерства.

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Акушерство. Национальное руководство / Э.К. Айламазян, В.И. Кулаков, В.В. Радзинский, Г.М. Савельева. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2013. – 1200 с.
2. Бадалова О.С. Антифосфолипидный синдром и аномалии прикрепления плаценты // Врач. – 2011. – №11. – С. 65-67.
3. Башмакова Н.В., Винокурова Е.А., Краева О.А. Прогнозирование преждевременных родов у женщин с первичным и вторичным привычным невынашиванием беременности в анамнезе // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 5. – С. 29-33.
4. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности // Практическая медицина. – 2012. – Т. 60, № 5. – С. 22-29.
5. Верейна Н.К., Синицын С.П., Чулков В.С. Частота выявления антифосфолипидных антител и антифосфолипидного синдрома у женщин с тромбозами или акушерскими осложнениями в анамнезе // Экология человека. – 2011. – № 11. – С. 49-53.
6. Глуховец Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. – СПб.: ГРААЛЬ, 2002. – 446 с.
7. Донгузова Е.В. Влияние плацентита на течение и исход беременности // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4, № 4. – С. 262.
8. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположен-

- ной плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53, № 4. – С. 19-25.
9. Игитова М.Б., Абзалова Н.А. Доклиническая диагностика плацентарной недостаточности // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2013. – № 1. – С. 42-46.
10. Колобов А.В. Плацента человека. Морфофункциональные основы. / А.В. Колобов, В.А. Цинзерлинг, Е.А. Смирнова, И.А. Рощупкина. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2011. – 80 с.
11. Ляличкина Н.А., Пешев Л.П., Балченкова Ю.П., Щукина Л.П. Значение эндогенной интоксикации в патогенезе плацентарной недостаточности при угрожающем аборте и экстрагенитальных заболеваниях у беременных // *Фундаментальные исследования*. – 2012. – № 12-1. – С. 96-99.
12. Макацария Н.А., Панфилова О.Ю., Кирия М.В. Мутация фактора V Лейден и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты у матери и дочери при одноплодной и многоплодной беременности: материалы I международного конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. – М., 2011. – С. 110.
13. Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Сюндюкова Е.Г. Исходы беременности и родов у женщин с гестозом и анемией // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 2. – С. 23-29.
14. Нажмутдинова Д.К., Ким Д.К. Значение иммунных механизмов в формировании преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина*. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 107-110.
15. Панфилова О.Ю. Тромбофилия и полиморфизм провоспалительных цитокинов у пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты: материалы I международного конгресса по перинатальной медицине и VI ежегодного конгресса специалистов перинатальной медицины. – М., 2011. – С. 131-133.
16. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Оразмурадов А.А., Хубецова М.Т., Прозов В.В., Корнилова Н.К. Особенности плаценты и плацентарного ложа матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // *Акушерство и гинекология*. – 2003. – № 3. – С. 21-26.
17. Савельева Г.М., Бугеренко Е.Ю., Панина О.Б. Преэклампсия: нарушения маточного кровотока у пациенток с преждевременными родами в анамнезе // *Акушерство и гинекология*. – 2012. – № 4. – С. 42-47.
18. Савицкий А.Г., Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // *Детская медицина Северо-Запада*. – 2011. – Т. 2, № 3. – С. 63-75.
19. Самбурова Н.В., Мхеидзе Н.Э. Клиническое значение определения молекулярных маркеров тромбофилии у пациенток с ПОНРП в анамнезе // *Медицинские науки*. – 2006. – № 2. – С. 20-22.
20. Степанова А.А., Дробинская А.Н., Пасман Н.М., Стуров В.Г. Тактика ведения беременных с тромбофилией // *Вестник НГУ*. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 34-43.
21. Сухих Г.Т. Преэклампсия / Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2010. – 558 с.
22. Фомина М.П., Ржеуская Л.Д., Катусенко Н.О., Будрицкая И.В. Нарушения маточно-плацентарной гемодинамики при преждевременных родах // *Репродуктивное здоровье Восточная Европа*. – 2014. – Т. 33, № 3. – С. 91-99.
23. Шаховская Е.Н., Бицадзе В.О., Брэус Э.П., Макацария А.Д. Патогенетическое обоснование применения натурального прогестерона в профилактике повторных репродуктивных потерь у пациенток с антифосфолипидным синдромом: материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 286-287.
24. Ananth C.V., Peltier M.R., Chavez R.S., Kirby D., Getahun A.M. Vintzileos Recurrence of Ischemic Placental Disease // *Obstetrics And Gynecology*. – 2007. – Vol. 110, № 1. – P. 128-133.
25. Ananth C.V., Oyelese Y., Srinivas N., Yeo L., Vintzileos A.M. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption // *Obstetrics And Gynecology*. – 2004. – Vol. 104, № 1. – P. 71-77.
26. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications // *Blood*. – 2004. – Vol. 103, № 11. – P. 4003-4009.
27. Chatterjee P., Chiasson V.L., Bounds K.R., Mitchell B.M. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy // *Front Immunol*. – 2014. – Vol. 27, № 5. – P. 253.
28. Dommissie J., Tiltman A.J. Placental bed biopsies in placental abruption // *Br J Obstet Gynaecol*. – 1992. – Vol. 99, № 8. – P. 651-654.
29. Fonseca E. Prediction of the patient at risk for spontaneous preterm labour and delivery // *J. Perinatal. Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 236-238.
30. Furukawa S., Sameshima H., Nagai Y. Is the Perinatal Outcome of Placental Abruption Modified by Clinical Presentation? // *J Pregnancy*. – 2011. – № 1. – P. 5-7.
31. Ghaheh H., Feizi A., Mousavi M., Sohrabi D., Mesghari L., Hosseini Z. Risk factors of placental abruption // *J Res Med Sci*. – 2013. – Vol. 18, №5. – P. 422-426.
32. Grotegut C.A., Johnson L.N., Fitzpatrick C.B., Heine R.P., Swamy G.K., Murtha A.P. Bleeding per vaginam is associated with funisitis in women with preterm prelabour rupture of the fetal membranes // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2011. – Vol. 118, № 6. – P. 735-740.
33. Heiskanen N., Heinonen S., Kirkinen P. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women – implications for genetic linkage studies // *BMC Womens Health*. – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 1-5.
34. Hung T.H., Hsieh C.C., Hsu J.J., Lo L.M., Chiu T.H., Hsieh T.T. Risk factors for placental abruption in an Asian population // *Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.)*. – 2007. – Vol. 14, № 1. – P. 59-65.
35. Krupitzki H.B., Gadow E.C., Gili J.A., Comas B., Cosentino V.R., Saleme C., Murray J.C., Lopez-Camelo J.S. Environmental risk factors and perinatal outcomes in preterm newborns, according to family recurrence of prematurity // *Am J Perinatol*. – 2013. – Vol. 30, № 6. – P. 451-61.
36. Kupfermanc M., Rimon A., Many S., Maslovitz R., Gamzu L. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia // *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. – 2011. – Vol. 22, № 2. – P. 123-126.
37. Lockwood C.J., Krikun G., Hickey M., Huang S.J., Schatz F. Decidualized human endometrial stromal cells mediate hemostasis, angiogenesis, and abnormal uterine bleeding // *Reproductive Sciences*. – 2009. – Vol. 16, № 2. – P. 162-170.
38. Mackenzie A.P., Schatz F., Krikun G., Funai E.F., Kadner S. Mechanisms of abruption-induced premature rupture of the fetal membranes: Thrombin enhanced decidual matrix metalloproteinase-3 (stromelysin-1) expression // *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*. – 2004. – Vol. 191, № 6. – P. 1996-2001.
39. Madan I., Romero R., Kusanovic J.P., Mittal P., Chaiworapongsa T., Dong Z., Mazaki-Tovi S., Vaisbuch E., Alpay Savasani Z., Yeo L., Kim C.J., Hassan S.S. The frequency and clinical significance of intra-amniotic infection and/or inflammation in women with placenta previa and vaginal bleeding: an unexpected observation // *J Perinat Med*. – 2010. – Vol. 38, № 3. – P. 275-279.
40. Moore A.A., Enquobahrie D.A., Sanchez S.E., Pacora P.N., Williams M.A. Genome-wide association study of variations in maternal cardiometabolic genes and risk of placental abruption // *Int J Mol Epidemiol Genet*. – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 305-313.

41. Mortensen L.H., Nielsen H.S., Cnattingius S., Andersen A. Sex of the first-born and risk of preterm birth in the subsequent pregnancy // *Epidemiology*. – 2011. – № 22. – P. 328-332.
42. Oner C.F., Schatz G., Kizilay W., Murk L.F., Buchwalder U.A., Kayisli A., Arici C.J. Progestin-inflammatory cytokine interactions affect matrix metalloproteinase-1 and -3 expression in term decidual cells: implications for treatment of chorioamnionitis-induced preterm delivery // *The Journal Of Clinical Endocrinology And Metabolism*. – 2008. – Vol. 93, № 1. – P. 252-259.
43. Oyelese Y. Placental abruption // *Obstetrics And Gynecology*. – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 1005-1016.
44. Prochazka M.C., Happach K., Marsal B., Dahlback P.G. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2003. – Vol. 110, № 5. – P. 462-466.
45. Rasmussen S., Irgens L.M. Occurrence of placental abruption in relatives. // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2009. – Vol. 116, № 5. – P. 693-699.
46. Romero R.J., Kusanovic P., Chaiworapongsa T., Hassan S.S. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae // *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 313-327.
47. Roque H., Paidas M.J., Funai E.F., Kuczynski E. Maternal thrombophilias are not associated with early pregnancy loss // *Thrombosis And Haemostasis*. – 2004. – Vol. 91, № 2. – P. 290-295.
48. Sanchez S.E., Williams M.A., Pacora P.N., Ananth C.V., Aurora Sh.K., Sorensen T.K. Risk of placental abruption in relation to migraines and headaches // *BMC Women's Health*. – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 30-32.
49. Silver R.M., Robert M.S., Zhao Y., Spong C.Y., Sibai B., Wendel G., Wenstrom K., Samuels Ph., Caritis S.N., Sorokin Y., Miodovnik M., O'Sullivan M.J., Conway D., Wapner R.J. Prothrombin Gene G20210A Mutation and Obstetric Complications // *Obstet Gynecol*. – 2010. – Vol. 115, № 1. – P. 14-20.
50. Steinborn A., Seidl C., Sayehli C., Sohn C., Seifried E., Kaufmann M., Schmitt E. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption // *Clin Immunol*. – 2004. – Vol. 110, № 1. – P. 45-54.
51. Stone S., Pijnenborg R., Vercruyssen L., Poston R., Khamashta M.A., Hunt B.J., Poston L. The placental bed in pregnancies complicated by primary antiphospholipid syndrome // *Placenta*. – 2006. – Vol. 27, № 4-5. – P. 457-467.
52. Tikkanen M., Gissler M. Risk for placental abruption following amniocentesis and chorionic villus sampling // *Prenatal Diagnosis*. – 2011. – Vol. 31, № 4. – P. 410-412.
53. Williams M., Curtin M.D., Krauss S., Metlay L.A., Katzman P.J. Pathologic Examination of the Placenta and Observed Practice // *Obstet Gynecol*. – 2007. – Vol. 109, № 1. – P. 35-41.