

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ

Ортикова Ф., Ахмаджонова Г.М.

**Аннотация.** Отслойка плаценты определяется как полное или частичное преждевременное отделение плаценты до родов с кровоизлиянием в децидуальную базальную оболочку. Диагноз отслойки плаценты является клиническим. Ее следует подозревать у женщин с вагинальным кровотечением или болью в животе или сочетанием симптомов, травмой в анамнезе, а также у тех, у кого наблюдаются необъяснимые преждевременные роды. Симптомы отслойки варьируются от отсутствия симптомов, при которых диагноз ставится только при осмотре плаценты, до массивной отслойки, приводящей к гибели плода и материнской смертности.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, кровотечение во второй половине беременности, отслойка плаценты.

Отслойка плаценты определяется как полное или частичное преждевременное отделение плаценты до родов с кровоизлиянием в децидуальную базальную оболочку. Диагноз отслойки плаценты является клиническим [1-4]. Ее следует подозревать у женщин с вагинальным кровотечением или болью в животе или обоими этими симптомами, травмой в анамнезе, а также у тех, у кого наблюдаются необъяснимые преждевременные роды [2,5-8]. Симптомы отслойки варьируются от отсутствия симптомов, при которых диагноз ставится только при осмотре плаценты, до массивной отслойки, приводящей к гибели плода и материнской заболеваемости [9]. Классическими симптомами отслойки являются влагалищное кровотечение, боль в животе, сокращение матки и её болезненность [10]. Хотя основные симптомы типичны и хорошо описаны, симптомы могут значительно различаться у разных пациенток.

Отслойка плаценты, по-видимому, является многофакторной. Ее этиология до конца не изучена, но основными механизмами, вызывающими отслойку, считаются нарушение плацентации, плацентарная недостаточность, внутриутробная гипоксия и маточно-плацентарная недостаточная перфузия

[10,12]. Отслойка возникает в результате разрыва материнской децидуальной артерии, вызывающего расслоение крови на децидуально-плацентарном участке, вокруг края плаценты или за оболочками [11]. Острый вазоспазм мелких сосудов может быть одним из событий, непосредственно предшествующих отделению плаценты. Также часто присутствуют тромбоз децидуальных сосудов с сопутствующим децидуальным некрозом и венозным кровотечением [12]. В некоторых случаях причиной отслойки плаценты является тупая травма или быстрая декомпрессия чрезмерно растянутой матки, однако в большинстве случаев отслойка плаценты, по-видимому, является следствием длительного процесса, возможно, возникшего еще в первом триместре [13,14].

Нормальная плацентация требует инвазии трофобласта в спиральные артерии матери и развития высокопоточного маточно-плацентарного кровообращения с низким сопротивлением [14]. Сосудистое ремоделирование происходит под влиянием нескольких проангиогенных и антиангиогенных факторов [12]. Дефицит проангиогенного плацентарного фактора роста (PlGF) и избыток антиангиогенной растворимой fms-подобной тирозинкиназы 1 (sFlt-1) могут быть следствием плацентарной гипоксии, связанной с неполным ремоделированием материнских спиральных артерий.

Поскольку отслойка плаценты, вероятно, является длительным процессом [12,14], было бы клинически важно, если бы это состояние можно было предсказать до того, как оно проявится клинически. Отслойка плаценты во время предыдущей беременности является наиболее важным предиктором. Кроме того, знание семейного анамнеза и измерение кровотока в маточной артерии на ранней стадии беременности могут предоставить полезную информацию. Были изучены множество лабораторных маркеров отслойки плаценты, но ни один из них пока не оказался клинически достоверным [10,14].

## Материал и методы

Было проведено исследование по данным литературы, которые носили научный характер. Нами были отобраны около 140 статей, которые были оценены как значимые, и были включены в этот обзор. Не было ни одного

рандомизированного контролируемого исследования, специально изучающего отслойку плаценты, и подавляющее большинство исследований являются когортными исследованиями, исследованиями случай-контроль или сериями случаев, изучающими факторы риска, связанные с отслойкой плаценты.

## Результаты

Из антиангиогенных факторов были изучены sFlt-1 и растворимый эндоглин (sEng). sFlt-1 связывает биологически активные формы PIGF и фактора роста эндотелия сосудов, а sEng блокирует связывание изоформ трансформирующего фактора роста с эндотелиальными рецепторами. В одном исследовании сывороточные уровни PIgf были снижены, а соотношение sFlt-1/PIgf было увеличено у нерожавших женщин за несколько недель до отслойки плаценты, но это имело место только у женщин, у которых также развилась преэклампсия. Кроме того, сывороточные уровни sEng были повышенны в конце второго и начале третьего триместров у женщин, у которых позже развились как гипертония, так и отслойка плаценты. PIgf и sFlt-1 являются факторами, регулирующими плацентарный ангиогенез на протяжении всей беременности. Однако сывороточные sFlt-1, PIgf и sEng, измеренные в начале второго триместра, не смогли идентифицировать женщин с последующей отслойкой плаценты. Эти результаты подразумевают, что циркулирующие проангиогенные PIgf и антиангиогенные sFlt-1 или sEng в начале или середине беременности не полезны для прогнозирования отслойки плаценты.

Когда на основании клинических симптомов и признаков подозревается отслойка плаценты, часто проводится ультразвуковое исследование для визуализации субхорионической или ретроплацентарной гематомы. В некоторых случаях отслойку плаценты можно диагностировать с помощью ультразвука даже у бессимптомных пациентов [2]. Ультразвуковая картина отслойки зависит от размера и местоположения, а также от возраста гематомы [1]. Внешний вид гематомы в острой фазе варьируется от гиперэхогенной до изоэхогенной по сравнению с плацентой. Когда гематома рассасывается, она становится более гипоэхогенной в течение одной недели и сонолюцентной в течение двух недель [1].

Небольшие или острые выявленные отслойки трудно обнаружить с помощью ультразвука. Скрытое кровотечение может быть легче увидеть [2]. Несмотря на улучшение ультразвукового оборудования, эффективность теста не улучшилась. Ультразвук правильно диагностирует отслойку только в 15–25% случаев [1,2,3]. При визуализации сгустка с помощью ультразвука положительная прогностическая ценность отслойки составляет 88% [2]. Хотя ультразвук не является точным в диагностике отслойки, он полезен для мониторинга случаев, в которых применяется выжидательная тактика, и для диагностики предлежания плаценты.

Гистопатология отслоившейся плаценты часто показывает признаки острых и хронических поражений [9]. Острые поражения включают нейтрофильную инфильтрацию хориальной пластинки. Хронические поражения могут развиваться из-за отсутствия адекватной трофобластической инвазии [13] и включают инфаркты плаценты [8,9]. Гистологические признаки хориоамнионита и децидуита с нейтрофильной инфильтрацией связаны с отслоением плаценты в одной трети случаев [12,13]. Острый атероз спиральных артерий приводит к характерным некротизирующими децидуальным поражениям [9] и сосудистому тромбозу, инфарктам плаценты и отложениям фибрина [1,14]. Плацента показывает области прогрессирования от хронически инфарктированной хорионической ворсинчатой ткани в областях, непосредственно прилегающих к гематоме, до инфарктной ткани в более отдаленных областях [2]. Фокальный отек ворсин и кровоизлияние вызваны острым гипоксическим повреждением или высвобождением цитокинов из поврежденной децидуальной оболочки [8].

Гистологические признаки зависят от времени. Острые поражения могут не показывать ишемических изменений или внутриворсинчатого кровоизлияния. Однако недавние или менее острые гематомы могут показывать нагруженные гемосидерином макрофаги в материнском пространстве. Затем соседние ворсины хориона показывают хронический инфаркт с остатками дегенерированных ворсин и межворсинчатых тромбов. Децидуальный некроз часто выражен. Частота отслойки явно выше (4 %), когда диагноз основан на патологии плаценты.

Большинство дополнительных случаев имеют непримечательный акушерский анамнез. Однако важно помнить, что отслойка плаценты является клиническим диагнозом, а не гистопатологическим [1].

Данные свидетельствуют о том, что высокий индекс пульсации маточных артерий на 11–14 неделе или выемка волны маточной артерии на 20–24 неделе беременности предсказывают последующую отслойку плаценты, но эти маркеры кровотока в маточной артерии еще не были должным образом проверены для клинической практики. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, является ли рутинное использование допплеровского измерения маточной артерии на ранних сроках беременности полезным и экономически эффективным при последующем наблюдении беременных женщин с историей отслойки плаценты [4,7].

Примерно у 1% пациенток наблюдается повышенный уровень альфафетопротеина (АФП) в сыворотке крови матери, не объясняемый неправильными датами, структурными или хромосомными аномалиями, или многоплодной беременностью [12]. Это необъяснимое повышение АФП во втором триместре может быть связано с последующим неблагоприятным акушерским исходом, включая отслойку плаценты [14]. В одном исследовании повышенные уровни АФП ( $> 2$  МоМ) были обнаружены у 17% беременностей с последующей отслойкой плаценты [13]. В другом исследовании женщин с преждевременными родами и отслойкой плаценты уровни АФП были выше, чем в других группах с преждевременными родами [12]. Хотя уровни АФП в сыворотке крови матери во втором триместре выше у женщин с последующей отслойкой, клиническая полезность этого теста ограничена из-за низкой чувствительности и высокого уровня ложноположительных результатов [11].

В случаях с нормальными хромосомами материнский сывороточный свободный бета-хорионический гонадотропин человека ( $\beta$ -ХГЧ) может быть повышен при осложнениях беременности, таких как ранняя потеря плода, преждевременные роды, гипертония, вызванная беременностью, преэклампсия и задержка внутриутробного развития [12]. Аномально повышенные уровни  $\beta$ -ХГЧ

могут быть вызваны снижением плацентарной перфузии [11]. Данные, связывающие высокие уровни  $\beta$ -ХГЧ с отслойкой плаценты, противоречивы [10,14].

Данные свидетельствуют о том, что высокий индекс пульсации маточной артерии на 11–14 неделе или выемка волны маточной артерии на 20–24 неделе беременности предсказывают последующую отслойку плаценты [13], но эти маркеры кровотока в маточной артерии еще не были должным образом проверены для клинической практики. Необходимы дополнительные исследования, чтобы выяснить, является ли рутинное использование допплеровского измерения маточной артерии на ранних сроках беременности полезным и экономически эффективным при последующем наблюдении ретроспективном исследовании историй беременных женщин с отслойкой плаценты.

Для прогнозирования отслойки плаценты были разработаны анализы оценки риска и математическое моделирование [1,12,14]. Анализ 52 акушерских факторов риска, связанных с отслойкой плаценты, был использован для создания математической модели [11]. После многомерного анализа в модели осталось семь коррелятов, перекрывающихся между первородящими и повторнородящими женщинами. Это маточное кровотечение в сроках  $< 28$  и  $> 28$  недель беременности, предлежание плаценты, мужской пол плода, преждевременные роды, тазовое предлежание и вредные привычки матери. Самыми сильными предикторами отслойки плаценты были сопутствующее маточное кровотечение на сроке  $> 28$  недель беременности и предлежание плаценты [9]. Кумулятивный риск можно было рассчитать математически. В другом исследовании каждому фактору риска был присвоен балл от 1 до 3 в зависимости от отношения шансов, и был рассчитан общий балл [14]. Исследователи пришли к выводу, что легкодоступную информацию о факторах риска можно использовать для расчета оценки риска отслойки плаценты.

## Обсуждение

Этиология отслойки плаценты плохо изучена, но дефектная трофобластическая инвазия спиральных артерий и последующая маточно-

плацентарная недостаточная перфузия могут играть определенную роль [6]. Таким образом, отслойка плаценты, преэклампсия и задержка внутриутробного развития часто имеют схожую гистопатологию [7,8]. Высокий уровень растворимого HLA-G необходим для переключения профиля цитокинов в сторону ответа Th-2. У женщин с отслойкой плаценты уровни HLA-G сильно снижены, что может привести к дисфункции плаценты. Генерализованное воспаление или острый, или хронический воспалительный процесс могут вызывать повышенную выработку провоспалительных цитокинов. Эти цитокины, такие как фактор некроза опухоли- $\alpha$  и IL- $\beta$ 1, могут стимулировать выработку матриксной металлопротеиназы (ММП) трофобластами и другими типами клеток. Повышенное преждевременное производство ММП может привести к разрушению внеклеточного матрикса и межклеточных взаимодействий, что приводит к преждевременному отслоению. ММП, по-видимому, играют важную роль в нормальном отслоении плаценты [5].

Одной из правдоподобных гипотез является дисбаланс между плацентарными проангиогенными и антиангиогенными факторами, предшествующими отслойке плаценты. Однако недавние исследования не смогли связать ангиогенные факторы и отслойку плаценты [3,7-12].

Отслойка плаценты часто происходит неожиданно. Лечение зависит от степени отслойки, гестационного возраста, а также состояния матери и плода. Однако вполне вероятно, что в большинстве случаев отслойка плаценты является длительным процессом, восходящим к ранним срокам беременности.

Хотя генетические исследования в настоящее время очень активны, результаты исследований генетических ассоциаций при отслойке плаценты все еще до конца не изучены и непоследовательны [9,10]. Сложная природа заболевания подразумевает, что ассоциации с отдельными полиморфизмами являются лишь скромными [11].

Наиболее точным предиктором отслойки является отслойка плаценты во время предыдущей беременности, что должно насторожить врачей для более тщательного наблюдения. Отслойка плаценты может просто вызвать постоянное

повреждение эндометрия, что затем увеличивает риск неправильной плацентации при последующей беременности.

Таким образом, история отслойки плаценты всегда должна настораживать при последующей отслойке плаценты. Поскольку пациентки с отслойкой имеют повышенный риск нарушения маточно-плацентарной перфузии и рецидивирующую отслойку при последующих беременностях, следует рассмотреть возможность проведения основательного лабораторно-инструментального обследования во второй половине беременности.

## Литература.

1. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, et al Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med.* 2006; **12**: 642–9.
2. Konje JC, Taylor DJ. Bleeding in late pregnancy. In: DK James, PJ Steer, CP Weiner, B Gonik (eds). *High risk pregnancy*. 3rd edn. Edinburgh, UK: WB Saunders Co, 2006. pp. 1259–75.
3. Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L, New Jersey-Placental Abruptio Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; **197**: 319.e1–6.
4. Lindqvist PG, Happach C. Risk and risk estimation of placental abruption. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006; **126**: 160–4.
5. Rasmussen S, Irgens LM. Occurrence of placental abruption in relatives. *BJOG.* 2009; **116**: 693–9.
6. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, et al The Thrombosis: risk and economic assessment of thrombophilia screening (TREATS) study. *Thrombophilia in pregnancy: a systematic review*. *Br J Haematol.* 2006; **132**: 171–96.
7. Zdoukopoulos N, Zintzaras E. Genetic risk factors for placental abruption a HuGe review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2008; **19**: 309–23.
8. Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG.* 2003; **110**: 462–6.

9. Hillermann R, Carelse K, Gebhardt GS. The Glu298Asp variant of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an increased risk for abruptio placentae in pre-eclampsia. *J Hum Genet.* 2005; **50**: 415–9.
10. Toivonen S, Keski-Nisula L, Romppanen EL, Helisalmi S, Punnonen K, Heinonen S. Endothelial nitric oxide synthase polymorphism is not associated with placental abruption in Finnish women. *Fetal Diagn Ther.* 2005; **20**: 508–11.
11. Ananth CV, Cnattingius S. Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden. *Am J Epidemiol.* 2007; **166**: 289–95.
12. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, et al Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11-14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; **29**: 135–40.
13. Vasapollo B, Novelli GP, Valensise H. Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension.* 2008; **51**: 1020–6.
14. Madazli R, Kuseyrioglu B, Uzun H, Uludag S, Ocak V. Prediction of preeclampsia with maternal mid-trimester placental growth factor, activin A, fibronectin and uterine artery Doppler velocimetry. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; **89**: 251–7.