

ПАТОГЕНЕЗ И КЛАССИФИКАЦИЯ ОПГ-ГЕСТОЗА (Клиническая лекция)

(Иркутский государственный медицинский университет - ректор акад. МТА и АН ВШ, проф. А.А. Майборода, кафедра акушерства и гинекологии педиатрического факультета - зав. проф. В.С. Мериакри,)

Резюме. Представлены современные научные данные о механизмах развития ОПГ-гестоза. Подчеркнута роль митохондрий в наследственной передаче предрасположенности к заболеванию, а эндотелиина и натрийуретического пептида - в формировании гипертензии, отеков и протеинурии. Обсуждаются различные точки зрения на классификацию и критерии оценки тяжести ОПГ-гестоза.

ОПГ-гестоз (ОПГ - отеки, протеинурия, гипертензия) остается одной из наиболее серьезных проблем современного акушерства. В зависимости от тяжести ОПГ-гестоза материнская смертность колеблется от 0.4 до 14%, перинатальная смертность - от 61 до 123%. За последние 10 лет частота ОПГ-гестоза возросла в 1.9 раза и колеблется от 7 до 23%. Произошло относительное увеличение тяжелых форм ОПГ-гестоза до 27-45%. Последние протекают обычно на фоне экстрагенитальной патологии, частота которой возросла в 1.5-2.3 раза [3, 9, 21].

ОПГ-гестоз представляет собой патологическое состояние, возникающее при беременности, вследствие иммунологических изменений в системе мать - плацента - плод и сопровождающееся нарушениями функции нервной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем; системы гемостаза, антиоксидантной защиты и др. Несмотря на значительные успехи в изучении патофизиологических механизмов развития ОПГ-гестоза, большинство исследователей не удовлетворено современными представлениями о патогенезе заболевания. Сохраняет актуальность и остается дискуссионным вопрос о классификации ОПГ-гестоза [2, 10]. При ОПГ-гестозе происходит нарушение адаптационных механизмов систем, обеспечивающих компенсаторно-трофические функции организма в виде нарастания дезадаптации. Нарушение адаптации обусловлено воздействием на беременную разнообразных стрессовых факторов, предшествующих или сопутствующих заболеваний и других экстремальных ситуаций [1]. Наиболее важными системами, обеспечивающими сохранение гомеостаза, являются: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, обеспечивающая водно-солевой обмен и регуляцию сосудистой сопротивляемости и артериального давления; калликреин-кининовая система, обеспечивающая регуляцию сосудистого тонуса и реологические свойства крови;

система простагландинового и простациклин-тромбоксанового синтеза, регулирующая микроциркуляцию, свертывающую и фибринолитическую активность крови, иммунитет и трансплацентарную толерантность [7, 11, 13]. Новейшие исследования свидетельствуют, что существует наследственная предрасположенность к ОПГ-гестозу. При этом генетически детерминированные нарушения обменных процессов в клетках головного мозга, почек, плаценты, печени усугубляются при последующих беременностях, что способствует рецидиву и более тяжелому течению заболевания [19]. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что в результате иммунологического конфликта между тканями трофобласта и матери значительно повышается активность перекисного окисления липидов.

Возникающее при этом повреждение маточно-плацентарного эндотелия приводит к уменьшению выработки простациклина, значительному увеличению концентрации эндотелиинов и тромбоксана A_2 . Последние повышают агрегацию тромбоцитов и спазм сосудов в системе микроциркуляции. Нарушения ведущих звеньев гемостаза вплоть до развития хронической формы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови имеют первостепенное значение в сложных взаимоотношениях патофизиологических реакций при ОПГ-гестозе и могут быть выявлены в 13-18 недель беременности [6].

Генерализованный спазм сосудов в сочетании с нарушением свертываемости крови и гипероксидацией на фоне снижения антиоксидантной активности приводит к повышенной проницаемости капилляров, проявлению отеков, протеинурии и гипертензии [12, 15]. В ответ на задержку натрия и воды повышается секреция предсердного натрийуретического протеина. Последний синтезируется в сердечных миоцитах и имеет мощное сосудорасширяющее, на-

триуретическое и диуретическое действие. Уровень натрийуретического протеина повышается в соответствии с величиной артериального давления и играет важную роль в патогенезе ОПГ-гестоза [14].

Нарушение функции печени может быть причиной диспротеинемии и гипопроteinемии, играющих исключительно важную роль в прогрессировании патофизиологических реакций при ОПГ-гестозе, увеличивающих риск более тяжелого течения заболевания. Одной из наиболее тяжелых форм ОПГ-гестоза является HELLP-синдром (гемолиз, повышенный уровень ферментов печени, тромбоцитопения). При этом отеки и протеинурия бывают весьма значительными. Обнаружение гемолиза в мазках крови, повышения концентрации печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы), тромбоцитопении ($100 \times 10^9/\text{л}$ и менее), снижение гематокрита, повышение непрямого билирубина и гипогликемия не оставляют сомнений в наличии указанной тяжелой формы ОПГ-гестоза [20, 22].

До настоящего времени нет единой классификации осложнения беременности в виде гипертензии, отеков и протеинурии. Даже само определение этого патологического состояния имеет ряд синонимов: поздний токсикоз беременных, гестоз, ОПГ-гестоз, гипертензия беременных, преэклампсия и эклампсия, метаболическая токсемия и др. По мере накопления фактического материала о различных звеньях патогенеза заболевания утвердилось мнение, что термин «поздний токсикоз» не отражает сущности происходящих в организме беременной патологических процессов и должен быть заменен термином «ОПГ-гестоз». Последний, хотя и является в какой-то мере условным, отражает особенности патогенеза заболевания [4, 6, 8]. Следует отметить, что в настоящее время оба термина употребляются одинаково часто.

Первая международная классификация гестозов (токсикозов) принята на 9 Конгрессе ВОЗ в 1977 году [17]. В указанной классификации были выделены моносимптомные токсикозы, полисимптомные токсикозы, преэклампсия и эклампсия (табл. 1).

В этой классификации поздний токсикоз впервые назван гестозом, несмотря на то, что отсутствовали убедительные экспериментальные и клинические данные о механизмах формирования ОПГ-гестоза в ранние сроки беременности. Существенным достоинством указанной классификации является представление об ОПГ-гестозе, как едином патологическом процессе. Выделение наслаивающихся и транзитных токсикозов, сопутствующих заболеваний, неклассифицируемых гестозов стимулировало поиск связей между патофизиологическими звеньями и способствовало более глубокому пониманию патогенеза ОПГ-гестоза.

Значительно расширила наши представления об ОПГ-гестозе разработанная исследовательской группой ВОЗ в 1989 году классификация гипертензивных и протеинурических нарушений, развивающихся при беременности (табл. 2).

Указанная классификация может быть с успехом применена при проведении углубленных научных исследований по проблеме «Гипертензивные нарушения при беременности». В повседневной клинической практике она представляется слишком громоздкой. В этой классификации отсутствует оценка одного из симптомов ОПГ-гестоза - отеков.

Выделяя отдельно артериальную гипертензию и протеинурию в группе гестозов, большинство зарубежных авторов при сочетании симптомов (отеки, протеинурия, гипертензия) определяют подобное состояние как преэклампсия. Последняя может протекать в легкой или тяжелой формах. При легкой преэклампсии субъективные симптомы отсутствуют. Диастолическое артериальное давление не превышает 100 мм рт. ст. Протеинурия составляет 2 грамма и менее за сутки. Нет признаков задержки развития плода. При тяжелой преэклампсии появляются головная боль, олигурия, нарушение зрения; имеется ретардация плода. Диастолическое артериальное давление выше 100 мм рт. ст. Протеинурия более 2 граммов за сутки. Лабораторные данные свидетельствуют о наличии хронического ДВС-синдрома и нарушении функции печени.

Некоторые исследователи различают легкую и тяжелую преэклампсию, угрожающую эклампсию и эклампсию [16, 18]. При легкой преэклампсии артериальное давление не превышает 160/100 мм рт. ст., протеинурия - не более 0.5 г/л. При тяжелой преэклампсии артериальное давление выше 160/100 мм рт. ст., протеинурия более 0.5 г/л. Имеются признаки плацентарной недостаточности.

Возникновение головной боли, заторженности, рвоты, боли в подложечной области у женщины с преэклампсией свидетельствует о наличии угрожающей эклампсии. Эклампсия характеризуется судорогами и комой, которые возникают во время беременности, в родах или в послеродовом

Таблица 1.

Международная классификация поздних токсикозов (гестозов)

I. Моносимптомные токсикозы (гестозы)
1. Е-отеки (Е-гестоз)
2. Р-протеинурия (Р-гестоз)
3. Н-гипертензия (Н-гестоз)
II. Полисимптомные токсикозы (гестозы)
1. ЕР-отеки и протеинурия (ЕР-гестоз)
2. ЕН-отеки и гипертензия (ЕН-гестоз)
3. РН-протеинурия и гипертензия (РН-гестоз)
4. ЕРН-отеки, протеинурия, гипертензия (ЕРН-гестоз)
III. Преэклампсия
ЕРН-гестоз и симптомы нарушения функции нервной системы: головная боль, нарушение зрения, рвота и др.
IV. Эклампсия
Возникновение судорог при наличии признаков ЕРН-гестоза

Таблица 2.

Классификация гипертензивных и протеинурических нарушений, развивающихся при беременности

1. Артериальная гипертензия беременности - артериальная гипертензия без развития серьезной степени протеинурии (менее 0.3 г/л):
А. после 20-й недели беременности,
Б. во время родов и (или) на протяжении 48 часов после родов.
2. Неклассифицированная артериальная гипертензия при беременности - гипертензия, обнаруженная при первом измерении артериального давления:
А. после 20-й недели беременности,
Б. во время родов и (или) на протяжении 48 часов после родов.
3. Протеинурия беременности - развитие значительной протеинурии (0.3 г/л и более):
А. после 20-й недели беременности,
Б. во время родов и (или) на протяжении 48 часов после родов.
4. Преэклампсия - развитие артериальной гипертензии беременности и значительной степени протеинурии:
А. после 20-й недели беременности,
Б. во время родов и (или) на протяжении 48 часов после родов.
5. Эклампсия
А. перед наступлением родов,
Б. во время родов,
В. после родов.
6. Скрытая артериальная гипертензия или скрытая болезнь почек:
А. скрытая артериальная гипертензия,
Б. скрытая болезнь почек,
В. другие известные причины артериальной гипертензии (феохромоцитомы).
7. Ранее существовавшая артериальная гипертензия или болезнь почек:
А. ранее существовавшая артериальная гипертензия,
Б. ранее существовавшая болезнь почек,
В. ранее существовавшие другие известные причины артериальной гипертензии.
8. Наложившаяся преэклампсия (эклампсия):
А. ранее существовавшая артериальная гипертензия с добавившейся к ней преэклампсией или эклампсией,
Б. ранее существовавшая болезнь почек, осложнившаяся преэклампсией или эклампсией.

периоде и связаны с гипертензией, генерализованными отеками и протеинурией.

Выделение 2 форм ОПГ-гестоза - преэклампсии и эклампсии встретило серьезные возражения [2]. Клинические признаки заболевания на стадии преэклампсии никак нельзя назвать ранними. Между тем, в течение последних 10 лет получены достоверные критерии лабораторной диагностики ОПГ-гестоза за 5-8 недель до появления классических клинических симптомов [6, 10].

В нашей стране принята классификация, включающая 4 клинические формы заболевания, которые под влиянием различных причин могут переходить одна в другую и могут рассматриваться как стадии развития единого патологического процесса. Различают водянку, нефропатию, преэклампсию и эклампсию. Некоторые акушеры выделяют типичные и атипичные формы ОПГ-гестоза, которые могут быть чистыми или сочетанными с экстрагенитальной патологией [10].

Многие акушеры различают 3 степени тяжести в каждой из клинических форм заболевания [3, 8, 9]. При водянке I степени отеки локализируются только на нижних конечностях; при водянке II степени они распространяются на брюшную стенку; при водянке III степени отеки становятся генерализованными, вплоть до анасарки. При гипертонии беременных I степени артериальное давление не выше 150/90 мм рт. ст.; при гипертонии беременных II степени артериальное давление выше 150/90 мм рт. ст., но не превышает 170/100 мм рт. ст.; при гипертонии

беременных III степени артериальное давление выше 170/100 мм рт. ст. Нефропатия I степени характеризуется наличием небольших отеков только на нижних конечностях, появлением в моче следов белка, повышением артериального давления до 150/90 мм рт. ст., неравномерностью калибра сосудов сетчатки глазного дна. При нефропатии II степени обнаруживается распространение отеков на переднюю брюшную стенку и верхние конечности, содержание белка в моче от 1 до 3 г/л, повышение артериального давления более, чем до 150/90 мм рт. ст., но не выше 170/100 мм рт. ст.; появляется отек сетчатки глаз. При нефропатии III степени обнаруживаются генерализованные отеки, содержание белка в моче более 3 г/л, артериальное давление выше 170/100 мм рт. ст.; на глазном дне могут появиться кровоизлияния и дистрофические изменения. Тяжелыми формами ОПГ-гестоза считаются преэклампсия и эклампсия. Степень тяжести последней определяется длительностью и частотой судорожных припадков, а также продолжительностью постэкламптической комы. ОПГ-гестоз следует считать тяжелым, если клинические признаки, даже выраженные умеренно, продолжают более 4 недель [6, 8, 9].

Появлению клинических признаков ОПГ-гестоза предшествует доклиническая стадия, когда патогенетические изменения могут быть выявлены преимущественно лабораторными методами. Термины «претоксикоз» и «доклиническая стадия» являются синонимами и опреде-

ляют этап заболевания за 5-8 недель до появления клинических симптомов [6]. Исчезновение клинических симптомов ОПГ-гестоза через 2-4 недели после родов сменяется постклинической стадией заболевания [5]. Критериями последней, как и доклинической стадии ОПГ-гестоза, являются увеличение агрегации тромбоцитов, уменьшение их количества, повышение диастолического артериального давления после пробы с психофизической нагрузкой. Представляется целесообразным введение доклинической и постклинической стадий в классификацию ОПГ-гестоза. Выявление ОПГ-гестоза на доклинической стадии позволяет снизить частоту клинически манифестированных форм заболевания у беременных группы риска с 63 до 17%, а проведение ранней реабилитации в постклинической стадии ОПГ-гестоза уменьшает риск возникновения экстрагенитальной патологии в дальнейшем в 4,6 раза. Деление клинических форм ОПГ-гестоза на 3 степени тяжести создает определенные сложности при оценке сроков лечения и выборе метода родоразрешения. В группе моносимптомных форм заболевания наряду с гипертонией и водянкой беременных следует выделить протеинурию беременных. Каждую из моносимптомных форм ОПГ-гестоза и нефропатию рационально делить на легкую и тяжелую формы (табл. 3). Преэклампсия и эклампсия являются тяжелыми формами заболевания.

Наряду с чистыми, различают сочетанные формы ОПГ-гестоза, среди которых 87% развиваются на фоне гипертонической болезни, патологии почек и ожирения [6].

Поиски объективных критериев тяжести ОПГ-гестоза позволили создать метод цифровой количественной оценки и унифицировать подход к проведению лечебных мероприятий, выбору акушерской тактики и реабилитационных мероприятий. При этом, наряду с выраженностью отеков, общей прибавкой массы тела во время беременности, протеинурией, величиной артериального давления и диурезом, учитываются сроки беременности, когда впервые было диагностировано заболевание, наличие или отсутствие ретардации плода, фоновых экстрагенитальных заболеваний, состояние сосудов сетчатки глаз [1, 3, 8].

Таким образом, за последние 10 лет накоплены достоверные экспериментальные и клинические данные, позволяющие существенно дополнить наши прежние представления о патогенезе ОПГ-гестоза. Не вызывает сомнения генетическая детерминированность указанного осложнения беременности. В реализации патофизиологических реакций существенную роль играют нарушения иммунных взаимоотношений между матерью и плодом, приводящие к чрезмерному усилению перекисного окисления липидов в условиях угнетения механизмов антиоксидантной защиты. Доказана ведущая роль эндотелинов в реализации нарушений микроциркуляции, возникновении гипертензии, отеков и протеинурии. Не умаляя значения международных классификаций ОПГ-гестоза, следует подчеркнуть, что принятое в отечественном акушерстве деление основных форм заболевания, которые могут переходить друг в друга, ориентирует врача на раннюю диагностику осложнения беремен-

Таблица 3.

Классификация ОПГ-гестоза

Доклиническая стадия	
- Лабораторные критерии: повышение диастолического артериального давления после психофизической нагрузки на 15 мм рт. ст. и более, концентрация фибриногена более 4 г/л, агрегация тромбоцитов более 20%, количество тромбоцитов менее $250 \times 10^9/\text{л}$	
Клиническая стадия	
Водянка беременных	
- легкая форма - локализованные отеки,	
- тяжелая форма - генерализованные отеки.	
Гипертония беременных	
- легкая форма - артериальное давление менее 160/100 мм рт. ст.,	
- тяжелая форма - артериальное давление 160/100 мм рт. ст. и выше.	
Протеинурия беременных	
- легкая форма - концентрация белка в моче менее 1 г/л,	
- тяжелая форма - концентрация белка в моче 1 г/л и более. Нефропатия беременных	
- легкая форма - локализованные отеки, артериальное давление менее 160/100 мм рт. ст., протеинурия менее 1 г/л, гипотрофия плода нет,	
- тяжелая форма - генерализованные отеки, артериальное давление 160/100 мм рт. ст. и выше, протеинурия 1 г/л и более, гипотрофия плода.	
Преэклампсия	
- Признаки нарушения мозгового кровообращения (головная боль, рвота, нарушение зрения, заторможенность, боли в эпигастральной области) в сочетании с симптомами нефропатии.	
Эклампсия	
- Судороги с потерей сознания в сочетании с симптомами нефропатии.	
Постклиническая стадия	
- Лабораторные критерии: повышение диастолического артериального давления после психофизической нагрузки более чем на 10 мм рт. ст., агрегация тромбоцитов более 30%, количество тромбоцитов менее $200 \times 10^9/\text{л}$, относительное содержание альфа-2-глобулина более 20%.	

ности, в том числе с использованием методов лабораторного скрининга. Дальнейшее изучение механизмов формирования заболевания будет способствовать созданию более совершенной патогенетически обоснованной классификации ОПГ-гестоза, а, следовательно, оптимальному выбору лечебных мероприятий и акушерской тактики.

Литература

1. Абрамченко В.В., Хугаева Ю.П. Поздний токсикоз беременных. - Владикавказ, 1992. - 271 с.
2. Айламазян Э.К. О классификации позднего токсикоза беременных// Акуш. и гин. - 1988. - № 12. - С. 56-58.
3. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. - М.: Медицина, 1993. - 281 с.
4. Гипертензивные нарушения при беременности// Доклад исследовательской группы ВОЗ. - Женева, 1989. - 122 с.
5. Мериакри А.В. Реабилитация родильниц после перенесенного ОПГ-гестоза: Дис. ... канд. мед. наук. - Иркутск, 1996. - 200 с.
6. Мериакри В.С. Прогнозирование, доклиническая диагностика и профилактика ОПГ-гестоза: Дис. ... д-ра мед. наук. - Иркутск, 1993. - 332 с.
7. Репина М.А., Федорова Э.Д., Коннычева Е.А. Значение исследования системы гемостаза при беременности в профилактике акушерских кровотечений// Акуш. и гин. - 1991. - № 3. - С. 18-22.
8. Савельева Г.М., Сичинава Л.Г. (ред.) Акушерство и гинекология. - М.: Медицина, 1997. - 735 с.
9. Степановская Г.К., Венцовский Б.М. Неотложное акушерство. - Киев: Здоровья, 1994. - 384 с.
10. Шалша Р.И. Профилактика, ранняя диагностика, лечение позднего токсикоза беременных и реабилитационные мероприятия послеродов// Акуш. и гин. - 1990. - № 3. - С. 73-77.
11. Chen G., Wilson R., Cumming G. et al. Prostacyclin, thromboxane and antioxidant levels in pregnancy induced hypertension// Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. - 1993. - Vol. 50, № 3. - P. 243-250.
12. Furuhashi N., Tsujiei M., Kimura H. et al. Plasma endothelin concentrations in normal pregnancy and preeclampsia// Int. J. Feto-Mater. Med. - 1992. - Vol. 5, № 1. - P. 1-6.
13. Ferris T.F. Medical disorders during pregnancy// Harrison's Principles of internal medicine. - New York, 1994. - P. 18-23.
14. Ozcan T., Senoz S.S., Sahin N. et al. Change in atrial natriuretic peptide concentration after acute plasma volume explanation in normal pregnancy and preclampsia// Gynec.Obstet. Invest. - 1995. - Vol. 39, № 1. - P. 229-233.
15. Perry K.G., Martin J.N. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia// Clin. Obstet. Gynec. - 1992. - Vol. 35, № 2. - P. 338-350.
16. Rayburn W.F., Lavin J.P. Obstetrics for House Officer. - Waverly Press, Baltimore, USA. - 1984. - 246 p.
17. Rippmann E.T., Stamm H. Einfuhrung// EPH-Gestosis, Organisation Gestosis Press, 1978. - P. 14-16.
18. Sachdeva R.K. Notes on Obstetrics. - JBMP. - New Delhi, 1987. - 372 p.
19. Shanklin D.R., Sibai B.M. Ultrastructural aspects of pre-eclampsia// Am. J. Obstet. Gynec. - 1990. - Vol. 163, № 3. - P. 946-953.
20. Sibai B.M. Eclampsia. IV. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases// Am. J. Obstet. Gynec. - 1990. - Vol. 163, № 3. - P. 1049-1055.
22. Welsch H., Krone H.A. Mutterliche morbiditat bei HELLP-Syndrom in Bayern 1983-1992// Zent.bl. Gynak. - 1994. - Bd. 116, № 4. - P. 202-206.

PATHOGENESIS AND CLASSIFICATION OF EPH-GESTOSIS.

Meriakri V.S., Meriakri A.V.

(Irkutsk State Medical University)

There is introduced modern scientific data about development of EPH-gestosis. The role of mitochondria in hereditary predisposition, and endothelin and atriopeptide in development of hypertension, edema and proteinuria is emphasized. Discussion of classification and EPH-gestosis severity criteria.