

УДК 618.3-008.6-092

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЕСТОЗА**Н.Т. ХАХВА, Т.В. ГАЛИНА, Ш. РАМПАДАРАТ, А.А. ОРАЗМУРАДОВ**

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии

Российский университет дружбы народов

*Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия***С.Г. МОРОЗОВ**

Городская клиническая больница № 29

Отделение клинической и экспериментальной иммунологии

Госпитальная пл., 2, 111020 Москва, Россия

Представлен обзор литературы за последние пять лет, посвященной основным теориям возникновения гестоза, проблемам его прогнозирования. Особое место в статье уделяется иммунологическим аспектам патогенеза, взаимосвязи нарушений иммунной системы с генетическими детерминантами данной акушерской патологии.

Гестоз является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности и занимает второе место после акушерских кровотечений [2, 30].

В РФ частота гестоза колеблется, по данным разных авторов, от 1,5 до 23,2% случаев [21, 33], в развитых странах — в пределах 1,5—12,6% [26]. Согласно данным Минздрава России, в 1995 году гестоз занимал второе место в структуре МС. При этом отмечен существенный рост тяжелых и атипичных его форм. По данным Стрижовой Н.В. и соавт. [25], удельный вес атипичных форм (острый жировой гепатоз, HELLP-синдром) у женщин с тяжелым гестозом составлял примерно 24%.

Для объяснения природы этого симптомокомплекса предложено большое количество (более 30) различных теорий. Однако ни одна из них так и не стала общепризнанной. До настоящего времени отсутствует согласованная номенклатура этого осложнения беременности, о чем свидетельствуют данные пересмотров ВОЗ номенклатуры болезней (МКБ IX и X) и многочисленные публикации.

По данным современной литературы, все яснее вырисовывается главная составляющая патогенеза гестоза — острое повреждение сосудистой стенки с нарушением функции клеток эндотелия, повреждением и нарушением функции тромбоцитов, эритроцитов. При развитии гиповолемии, вазоконстрикции, синдрома ДВС нарушается регионарный кровоток и, как следствие, прогрессируют нарушения жизненно важных функций [9, 34, 37, 39—41, 43].

Современная концепция развития гестоза формулируется по нескольким направлениям. Одна из них — это теория эндотоксикоза во время беременности, когда в качестве токсикантов для организма выступают продукты обмена в высоких концентрациях, активированные ферменты, медиаторы воспаления, перекисные продукты, неоднородные по составу ингредиенты нежизнеспособных тканей, агрессивные компоненты комплемента, бактериальные токсины [5]. Хотя, по мнению других авторов — приверженцев данной теории происхождения гестоза, — эндотоксикоз может быть вызван не только увеличением содержания каких-то конкретных веществ, но и нарушением равновесия между веществами-антагонистами [24, 36], избыточное накопление которых наступает тогда, когда их образование в организме превышает возможности последнего по их биологической трансформации и элиминации.

В последние годы появились работы, в которых предполагается, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности при гестозе (как и при сепсисе, токсико-аллергическом дерматите, послеоперационном синдроме и др.) является синдром системного воспалительного ответа (SIRS-Systemic inflammatory response Syndrome) [12, 35].

По мнению И.Д. Медвинского [13], при тяжелом гестозе действительно имеются характерные основные признаки SIRS. Но основными группами изменений, характерными для SIRS, автор считает: первая — дезорганизация в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с последующей активацией цитолитических Т-лимфоцитов и Т-супрессоров. Цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «кислородный взрыв» клетки и сопровождается альтерацией сосудистого эндотелия. Ко второй группе относятся нарушения гемокоагуляционной системы, а третью составляет непосредственно сам эндотоксикоз.

Одной из наименее изученных теорий патогенеза гестоза является иммунная теория.

Иммунная система реализует свое влияние через продукцию молекул-регуляторов развития, так называемых «факторов дифференцировки и морфогенеза» (ФДМ) [16, 18, 20, 28, 42, 44]. Именно от этих регуляторных молекул во многом зависит экспрессия генов раннего развития эмбриона/плода, реализация нарушений эмбриогенеза.

Для исследования иммунного статуса был разработан метод ELI-P (ELISA — detected Probability of Pathology in Pregnancy), выявляющий уровень иммунореактивности организма по содержанию естественных регуляторных аутоантител, взаимодействующих с белками ОБМ, S100, ACBP-14/18 и MP-65 — важными параметрами нормального эмбриогенеза [3, 19]. Отмечено, что разного рода вредные факторы среды (химические, физические воздействия, инфекционные заболевания и др.) могут менять уровень продукции указанных аутоантител. Таким образом, репродуктивная функция женщины, ее способность к вынашиванию беременности и рождению здорового ребенка во многом зависит от состояния системы естественных эмбриотропных аутоантител [23].

Немногочисленные публикации, посвященные прогнозированию аномалий развития плода с помощью биотехнологического метода ELI-P-TEST, содержат информацию о том, что система ФДМ является весьма лабильной и быстро реагирует на самые разные влияния среды [16, 18, 20]. Изменения внешней среды влияют на продукцию молекул-регуляторов развития и опосредованно — на взаимоотношения компонентов развивающейся системы мать—плод. К сожалению, авторами метода не были предприняты попытки связать изменения в продукции ФДМ с осложнениями беременности со стороны матери (токсикозы, гестозы), хотя прогнозирование таких осложнений (учитывая относительную простоту в заборе материала для проведения анализа) явилось бы одним из перспективных направлений современного акушерства.

Карпова Е.В. [10], Хотайт Г.Я. [31, 32] изучали зависимость развития гестоза от носительства aberrантного аллеля гликопротеина GPIIb, кодирующего β -цепи интегрина. Авторы показали, что риск развития осложнений беременности (гестоза, ПН, ЗРП) существует и может быть выявлен еще до зачатия с помощью изучения генного состава клетки женщины и обосновали использование метода с прогностической целью.

Интересными представляются исследования Noguera Sanchez M.F. с соавт. [38], обследовавших пациенток с симптомами преэклампсии и получивших подтверждение «плацентарной теории» развития гестоза. Исследования маточно-плацентарного кровотока в 18—24 недели позволили во многих случаях предвидеть развитие преэклампсии на основании циркуляторных изменений еще до появления клинических признаков заболевания. Плацентарная теория этиологии преэклампсии основывается на ишемии в маточно-плацентарной зоне. Эти изменения, по мнению авторов, происходят в период с 14-й по 20-ю неделю гестации, когда заканчивается инвазия трофобласта и спиральные артерии становятся местом наивысшего сосудистого сопротивления. Более поздние исследования Духиной Т.А. и соавт. [6, 7] указывают на то, что нарушения маточно-плацентарного кровотока возможно регистрировать уже с 7—8-й недели беременности, соответствующих «пику» первой волны инвазии цитотрофобласта. Различные отклонения от формирования адекватного кровоснабжения матки именно в эти периоды

гестации в дальнейшем приводят к формированию первичной плацентарной недостаточности, задержке развития и гипоксии плода.

В клинике возникновения гестоза особое значение приобретает исследование влияния аутоиммунных реакций к фосфолипидам — универсальным компонентам важнейших структур организма — клеточных мембран и митохондрий. Патогенетической основой антифосфолипидного синдрома (АФС) и гестоза является развитие хронического ДВС синдрома [11].

Но, как правило, все системы организма женщины (именно они положены в основу современных теорий возникновения гестоза) находятся в тесной взаимосвязи.

Так, по данным Мельникова В.А. [14], наличие в генотипе аллеля PLA2 гена GPIIb/IIIa является генетическим маркером развития патологии сосудистой системы. Карпова Е.В. [10] указывает на то, что при возникновении гестоза адгезия молекул, в которой принимает участие и продукт аллеля PLA2, может быть нарушена. Особенно ярко это проявляется при формировании сочетанного гестоза, развивающегося на фоне вегето-сосудистой дистонии, НЦД и пиелонефрита. Нарушение адгезии, по мнению автора, приводит к неправильной инвазии цитотрофобласта, которая ограничивается поверхностной плацентарной оболочкой и не распространяется до материнских кровеносных сосудов, что является следствием нарушения адекватного кровоснабжения плода с формированием плацентарной недостаточности.

Сочетание инфекционного агента и аутоиммунной патологии оказывает существенное влияние на сам плод, экстраэмбриональные структуры, сосудистое русло матери. Проведенные исследования [8] позволили четко выявить взаимосвязь между этими системами и клиническим состоянием функциональной системы мать—плацента—плод, а также морфологическими изменениями фетоплацентарного комплекса.

Интерес к изучению иммунологической взаимосвязи между матерью и плодом значительно возрос в последнее время в связи с сопоставлением иммунных процессов с отторжением трансплантата и развития раковых опухолей, т. к. в основе этих процессов лежат общие механизмы [27]. Обобщенные данные этого автора позволяют констатировать активную роль иммунной системы в возникновении осложнений беременности не только на ее ранних сроках, но и на всем протяжении. Это противоречит утверждениям Полетаева А.Б. и соавт. [17—19] о «зеркальности иммунной системы относительно уже существующих патологических изменений в организме женщины».

Латентно протекающие инфекционные процессы зачастую приводят не только к прерыванию беременности, но и внутриутробному инфицированию, формированию задержки развития плода, многоводию, инфекционным поражениям новорожденных, ранней неонатальной гибели детей [1]. При наличии инфекционного агента развитие эндометрита протекает в зоне контакта плацентарных и материнских тканей (плацентарном ложе) [15]. При ослаблении компенсаторных возможностей иммунной системы женского организма, обусловленной длительной персистенцией инфекции, происходит «срыв» адаптационных возможностей, приводящий к реализации воспаления в виде локального хорионита, основные проявления которого — воспалительные поражения радиальных артерий миометрия с переходом на маточно-плацентарные артерии.

Подтверждением всех этих исследований являются данные Василенко Л.В. с соавт. [4], доказывающие, что у матерей — носительниц урогенитальной инфекции возрастает частота дистрофических, склеротических и воспалительных реакций в плаценте: отек ворсин хориона, лейкоцитарная инфильтрация, инфаркты, отложения фибриноида в ворсинах хориона. Эти нарушения, в свою очередь, в значительной степени определяют состояние плода и новорожденного.

Таким образом, учитывая полиорганность патологических процессов при гестозе, в настоящее время не доказана главенствующая роль какой-либо системы органов (или сочетание систем) в патогенезе данного осложнения беременности.

Бесспорными можно считать:

— генетическую теорию возникновения гестоза;

— связь гестоза с заболеваниями центральной и вегетативной нервной системы, углеводным и липидным обменами, антифосфолипидным синдромом;

— связь с таким тяжелым осложнением беременности как плацентарная недостаточность и задержка развития плода.

Неизвестными остаются механизмы реализации известных факторов через невыявленные пути взаимодействия генетически детерминированных и иммунных субстратов. К таким мы относим:

— иммунологический конфликт между матерью и плодом, выражающийся в нарушении процессов адаптации организма матери к беременности;

— гиперреакцию организма матери на фетоплацентарный комплекс;

— особенности молекулярных и клеточных механизмов плацентарного гомеостаза и адаптационно-гомеостатических реакций плаценты;

— регуляторные механизмы, обеспечивающие рост, структуру и функционирование всего фетоплацентарного комплекса при наиболее часто встречающейся патологии — гестозе.

Учитывая вышеизложенное, можно считать, что проблема гестоза дает широкое поле деятельности для будущих исследований, в частности, указанных аспектов его.

ЛИТЕРАТУРА

1. Архангельский С.М., Мазина Н.В., Харитонов О.М. Инфекционный фон у беременных и внутриутробное инфицирование плода / Мат. Всерос. междисциплинар. научно-практ. конф. «Внутриутробные инфекции плода и новорожденного». — Саратов, 2000, с. 21—23.
2. Бурдули Г.М., Фролова О.Г. Репродуктивные потери. — М.: Триада-Х, 1997. — 188 с.
3. Бабищев Н.К. Естественные антитела к белкам ОБМ, S100, ACBP 14/18 и MP65 в регуляции развития эмбриона и плода / Автореф. дисс. к. м. н. — М., 2000. — 20 с.
4. Василенко Л.В., Степанов С.А., Листров М.Ф. Некоторые морфологические изменения в плаценте у женщин с кольпитами и цервицитами / Мат. Всерос. междисциплинар. научно-практ. конф. «Внутриутробные инфекции плода и новорожденного». — Саратов, 2000, с. 29—30.
5. Ветров В.В., Бутаев Г.К. Синдром эндогенной интоксикации при позднем гестозе // Журнал акушерства и женских болезней, 2000, XLIX, 3, с. 21—31.
6. Духина Т.А., Оразмурадов А.А., Демидов Б.С. Особенности маточно-плацентарного кровотока при угрозе прерывания беременности на фоне урогенитальной инфекции / Мат. научно-практ. конф. «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь». — М., 2001, с. 96—102.
7. Духина Т.А. Ультразвуковая доплерометрия в динамике первого триместра беременности / Автореф. дисс. к. м. н. — М., 2001, с. 15.
8. Забозлаев Ф.Г., Чехонацкая М.Л. Клинико-морфологическое состояние функциональной системы мать—плацента—плод при невынашивании беременности / Мат. Всерос. междисциплинар. научно-практ. конф. «Внутриутробные инфекции плода и новорожденного». — Саратов, 2000, с. 69—71.
9. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Этюды критической медицины. — 1997, 3, с. 16—42.
10. Карпова Е.В. Корреляция различных форм позднего гестоза с генотипом по гену GРIІа β-цепи интегрина / Автореф. дисс. к. б. н. — М., 2000, с. 13.
11. Кулаков В.Н., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Баранов И.И. Акушерские кровотечения. — М.: Триада-Х, 1998. — 96 с.
12. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма — универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестн. интенс. терапии, 1997, № 3, с. 17—23.
13. Медвинский И.Д. Синдром системного воспалительного ответа при гестозе // Вестник интенсивной терапии, 2000, № 1, с. 12—20.
14. Мельников В.А. Клинико-патогенетическое обоснование профилактики и лечения гестоза на ранних сроках беременности / Автореф. дисс. д. м. н. — Казань, 2000. — 56 с.
15. Милованов А.П. Патология системы мать—плацента—плод. — М., 1999. — 447 с.

16. *Полетаев А.Б.* Прогноз аномалий развития плода с помощью нового биотехнологического метода ELI-P-TEST // Медицинская консультация, 1998, № 1, с. 16—19.
17. *Полетаев А.Б.* Регуляторные аутоантитела. Моноклональные антитела в нейробиологии. — Новосибирск: Offset, 1995, с. 37—47.
18. *Полетаев А.Б., Будыкина Т.С., Гнеденко Б.Б.* Регуляторная метасистема и проблемы психоневропатологии детского возраста // Медицинская консультация, 1998, № 4, с. 1—4.
19. *Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К.* Состояние системы естественного аутоиммунитета у женщин фертильного возраста и риск нарушений развития эмбриона и плода // Вестник Росс. ассоц. акуш.-гинекол., 1997, № 4, с. 21—24.
20. *Полетаев А.Б., Вабищевич Н.К., Морозов С.Г.* Способ скринингового обследования женщин детородного возраста с помощью тест-системы ELI-P для прогноза развития эмбриона и плода и рождения здорового либо аномального ребенка. Российский патент № 2107913 от 27 марта 1998 г.
21. *Радзинский В.Е.* Фармакотерапия плацентарной недостаточности // Клиническая фармакология и терапия, 1998, № 3, с. 91—96.
22. *Репина М.А.* Гестоз как причина материнской смертности // Журнал акушерства и женских болезней, 2000, XLIX, 3, с. 32—47.
23. *Серова О.Ф.* Предгравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности (патогенетическое обоснование, критерии эффективности) / Дисс. д. м. н. — М., 2000, с. 44—52.
24. *Симбирцев С.А., Беляков Н.А.* Патофизиологические аспекты эндогенных интоксикаций // Эндогенные интоксикации. — СПб.: Исследователь, СПбМАПО, 1994, с. 5—9.
25. *Стрижова Н.В., Дюгеев А.Н., Заварзина О.О.* Современные аспекты так называемых поздних гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1998, № 1, с. 84—87.
26. *Супряга О.М.* Артериальная гипертензия у беременных: частота, структура и перинатальные исходы // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1995, № 2, с. 7—17.
27. *Теодореску-Эксарку М.* Введение в иммунологию репродукции. — М., 2001. — 52 с.
28. *Теппермен Дж., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989.
29. *Токова З.З., Фролова О.Г.* Материнская смертность при гестозах // Акуш. и гин., 1998, № 5, с. 9—11.
30. *Токова З.З., Фролова О.Г.* Эпидемиология позднего гестоза в РФ / Мат. Междунар. симп. «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза». — М., 1998, с. 10—11.
31. *Хотайт Г.Я., Галина Т.В., Радзинский В.Е.* Генетическое прогнозирование гестоза и его осложнений / Мат. научно-практ. конф. «Амбулаторная акушерско-гинекологическая помощь». — М., 2001, с. 19—23.
32. *Хотайт Г.Я.* Генетическое прогнозирование задержки развития плода / Автореф. дисс. к. м. н. — М., 2001, с. 11.
33. *Чернуха Е.А.* Родовой блок. — М.: Медицина, 1991. — 288 с.
34. *Шалина Р.И., Караганова Е.Я., Иванова О.Г.* Ведение беременных при ОПГ-гестозах в условиях женской консультации // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов, 1996, № 4, с. 92—94.
35. *Ackerman M., Evans N., Ecklund M.* Systemic inflammatory response Syndrome, Sepsis and Nutritional support // Crit. Care Nurs. Clin. of North Am., 1994, 6, p. 321—340.
36. *Adam B., Malatyalioglu E., Alvur M. et al.* Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia // J. Matern. — Fetal. Invest, 1998, 8, № 2, p. 85—88.
37. *Bernstein I.M., Meger M.C.* Intolerance to volume expansion: a theorized mechanism for the development of reeclampsia // Obst. Gynec., 1998, 92, № 2, p. 306—308.
38. *Noguera Sanchez M.F. et al.* Algunos conceptos sobre preeclampsia-eclampsia y los avances en su evaluacion por algunas pruebas de laboratorio // Ginecol. Obstet. Mex., 1997, 65, p. 300—304.

39. Pourrat O., Gougion G.M. // World Apheresis Association, 6th International Congress. Abstr. Book. — Florence, Italy, 1996, p. 256.
40. Pouta A., Vuolteenaho O. Plasma Endothelin in preeclampsia // Acta Obst. Gynec. Scand, 1998, 76. — 21 p.
41. Pouta A., Vuolteenaho O. The association of plasma endothelin with clinical parameter in preeclampsia // Fin. Hypertens. Pregnancy, 1998, 17, № 2, p. 135—145.
42. Raff R.A., Kaufman T.C. Embryos, genes, and evolution. — New York, 1990.
43. Shaarawy M., Aref A. Radical-scavenging antioxidants in preeclampsia and eclampsia // Int. G. Gynec. Obstet, 1998, 60, № 2, p. 123—128.
44. Smith J. Angles on activin's absence // Nature, 1995, 374, p. 311—312.

MODERN ASPECTS OF GESTOSIS ORIGIN. THE REVIEW OF THE LITERATURE

N.T. KHAHVYA, T.V. GALINA, Sh. RAMPADARAT, A.A. ORAZMURADOV

Department of obstetrics and gynecology with the course of perinatology
Russian University of Peoples' Friendship
Miklukho-Maklaya st., 8, Medical Faculty, 117198 Moscow, Russia

S.G. MOROZOV

Municipal hospital № 29
Department of clinical and experimental immunology
Gospitalnaya sq., 2, 111020 Moscow, Russia

The review of the literature for last five years devoted to the basic theories of gestosis origin, problems of its forecasting is submitted. The special place in clause is given to immunologic aspects of pathogenesis, interrelation of immune system with genetic determinants to given obstetric pathology.

УДК 618.31-089-07:618.17-07

РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ВНЕМАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Е.Ю. БАНИ ОДЕХ, А.О. ДУХИН, А.Х. КАРАНАШЕВА

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, Медицинский факультет, 117198 Москва, Россия

В обзорной статье проведен анализ данных литературы о состоянии репродуктивного здоровья пациенток после различных методов лечения внематочной беременности. Приведены современные сведения о радикальных и органосохраняющих хирургических и нехирургических медикаментозных методах лечения. Показано, что перенесенная внематочная беременность существенно нарушает репродуктивную функцию женщин. Подчеркнуто, что улучшение эффективности восстановления репродуктивного здоровья пациенток после хирургического лечения трубной беременности является актуальной проблемой и требует дальнейшего ее изучения.

Внематочная беременность является тяжелой патологией, которая, несмотря на все достижения современной гинекологии, представляет непосредственную угрозу не только здоровью, но и жизни женщины.

Средней величиной распространенности этой патологии в индустриально развитых странах большинство авторов считают 12—14 на 1000 беременностей [34, 39]. В Российской Федерации по данным [5] она составляет 11,3—12 на 1000 беременностей.