

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

КИСЕЛЕВА Н.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. В обзоре литературы рассматривается патогенез гестоза с современной точки зрения. Подчеркнута ведущая роль эндотелиальной дисфункции, синдромов эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа в формировании гестоза, полиорганной и полисистемной недостаточности. Показана роль иммунологических нарушений и нарушений антиокислительного равновесия, генетических факторов в развитии указанного осложнения беременности. Остаются открытыми вопросы причинно-следственных связей основных звеньев патогенеза заболевания. Требуется проведение дальнейших углубленных исследований акушерами-гинекологами совместно со специалистами смежных теоретических дисциплин для эффективного прогнозирования, профилактики и лечения данного вида акушерской патологии с учетом патогенетических механизмов развития.

Ключевые слова: гестоз, патогенез.

Abstract. In literature review gestosis pathogenesis is considered from the modern standpoint. The leading role of endothelial dysfunction, endogenic intoxication syndromes and systemic inflammatory response in the development of gestosis, polyorganic and polysystemic failure is emphasized. The role of immunological changes and changes of antioxidizing equilibrium, genetic factors in the development of mentioned pregnancy complication has been shown. The questions of the relationships between causes and effects of pathogenesis main chains are left open. It is necessary to conduct further deep investigations by obstetricians-gynecologists together with specialists of adjacent theoretical disciplines in order to prognosticate, prevent and treat effectively this type of obstetric pathology with regard to pathogenetic mechanisms of its development.

В настоящее время гестоз является одной из самых актуальных проблем современного акушерства ввиду широкой распространенности, сложности этиопатогенеза, отсутствия ранних и достоверных диагностических критериев, действенных мер профилактики и лечения, высокого показателя материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, больших экономических затрат на проведение интенсивной терапии и реанимации пациенток. Частота гестоза не имеет тенденции к снижению и составляет от 7,0 до 20,0%, при этом отмечается рост тяжелых, а также малосимптомных и атипично протекающих форм, являющихся причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [12, 30, 34, 35, 38, 46]. В Республике Беларусь среди причин ма-

теринской смертности гестоз стоит на втором месте после акушерских кровотечений, на его долю приходится от 11 до 23% случаев летальности беременных; перинатальная смертность при этой патологии составляет 18-30‰; заболеваемость новорожденных – 640-780‰ [12].

Сегодня существует более 40 теорий этиологии и патогенеза гестоза. Авторы, занимающиеся изучением данной проблемы, уделяют большое внимание следующим моментам:

- нарушению адаптационных реакций организма беременной в ответ на воздействие эндогенных и экзогенных дестабилизирующих факторов [27, 33];
- развитию синдрома системного воспалительного ответа [16, 22, 26, 43, 46, 47];
- изменениям функционального состояния эндотелия [4, 13, 14, 19, 23, 37, 42, 49, 50];
- хронической и структурной гиперкоагуляции на фоне угнетения фибринолитической и

Адрес для корреспонденции: 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии - Киселева Н.И.

антикоагулянтной систем [23, 32];

- нарушению плацентарной перфузии [42];
- развитию системной эндотоксемии [7, 8, 21, 28, 32, 43];
- гестационной иммуносупрессии в системе «мать-плацента-плод» [5, 27, 33, 34, 62];
- повреждению структурно-функциональных свойств клеточных мембран в результате активации перекисного окисления липидов (ПОЛ), дефицита полиненасыщенных жирных кислот на фоне депрессии систем антиоксидантной защиты клетки [1, 2, 3, 18, 29, 31, 33, 39, 41, 57, 58, 64];
- генетическим факторам [42, 48, 54, 59, 60].

Общепринятым сегодня является представление о гестозе как болезни адаптации [27, 33]. Под воздействием эндогенных и экзогенных дестабилизирующих факторов на организм беременной, ведущими из которых являются экстрагенитальная патология, урогенитальная инфекция либо хронический психоэмоциональный стресс, в зависимости от силы и длительности действия стрессорного патогенного фактора развиваются острый или хронический стресс. Гестоз легкой степени может быть квалифицирован как состояние острого стресса; гестоз средней степени тяжести – как состояние хронического стресса в фазе напряжения; развитие тяжелых форм гестоза с выраженной манифестной клиникой свидетельствует о срыве компенсаторных реакций организма и развитии фазы истощения хронического стресса.

В последние годы появились научные работы, позволяющие сделать вывод о том, что пусковым механизмом развития полиорганной недостаточности (ПОН) любого генеза, в том числе и при гестозе, является синдром системного воспалительного ответа (SIRS) [16, 22, 26, 43, 46, 47]. Медвединский И.Д. и соавт. [26], проведя комплексное обследование беременных с тяжелым гестозом, выделили три основные группы изменений, присущих SIRS. Первую группу составили изменения, характеризующие дезорганизацию в лейкоцитарно-лимфоцитарном комплексе с повреждением эндотелия сосудов, увеличением количества циркулирующих в крови эндотелиоцитов и молекул клеточной адгезии. При этом цитокиновая атака на эндотелиоциты вызывает «окислительный взрыв» клетки, который ассоциируется с нарастанием пула молекул средней массы (МСМ) на фоне дисфункции систем ПОЛ и анти-

оксидантной системы (АОС) с постепенным истощением потенциала АОС. Продукты активации ПОЛ и другие медиаторы вызывают дальнейшее повреждение сосудистого эндотелия, что сопровождается нарушением его регуляторных свойств, повышением проницаемости сосудистой стенки. Ко второй группе изменений, характерных для SIRS, отнесены нарушения тромбоцитарного и плазменного звеньев гемостаза с нарастанием тромбогенного потенциала и повреждением микроциркуляторного русла. К третьей группе характерных для SIRS изменений авторы относят эндотоксикоз, который у беременных с гестозом проявляется повышением концентрации МСМ в плазме крови. Генерализация вышеотмеченных изменений приводит к ишемии органов и систем, развитию синдрома ПОН.

Многие исследователи в настоящее время считают, что ключевым звеном патогенеза гестоза являются изменения функционального состояния эндотелия [4, 13, 14, 19, 23, 37, 42, 49, 50], который, являясь важным эндокринным органом, синтезирует вещества, необходимые для контроля свертывания крови и фибринолиза, регуляции сосудистого тонуса, сосудистой проницаемости, ангиогенеза и т.д. [40].

Повреждающее действие на эндотелий при гестозе могут оказывать различные субстанции плазмы: растворимые протеины (эндотелиальные антитела, антифосфолипидные антитела, цитокины и др.), перекиси липидов и липопротеины низкой плотности, форменные элементы крови (тромбоциты и нейтрофилы), микрочастицы плацентарной мембраны и некоторые тяжелые металлы [23, 42, 45, 52, 65, 66]. Однако одним из главных механизмов повреждения эндотелия при гестозе считается усиление процессов ПОЛ, приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию «оксидативного стресса». «Оксидативный стресс» снижает «защитные» функции сосудистого эндотелия: вазодилаторную, антиагрегантную и барьерную, что сопровождается циркуляцией в крови множества маркеров активации эндотелия: тромбосана А2, эндотелина – 1, простациклина, фактор Виллебранда, фибронектина, тканевого активатора плазминогена и его ингибитора, эндотелиального релаксирующего факто-

ра, циркулирующих клеток эндотелия [13, 23, 42, 49].

Нарушение баланса между сосудорасширяющими (простациклин, эндотелиальный релаксирующий фактор - ЭРФ) и сосудосуживающими (тромбоксан А₂, эндотелин – 1) веществами при повреждении эндотелия является ведущим фактором развития гипертензии при гестозе: происходит снижение секреции простациклина, ЭРФ и увеличение продукции тромбоксана А₂ и эндотелина – 1 [4, 42, 50]. Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению маточно-плацентарного кровообращения: изменение продукции простациклина и тромбоксана А₂ приводит к увеличению периферического сопротивления в маточно-плацентарном бассейне [50]; эндотелины оказывают констрикторное действие на плацентарные сосуды и сосуды пуповины, а также способствуют нарушению кровотока в сосудах маточно-плацентарного бассейна за счет гипертензуса матки, поскольку миометрий обладает повышенной чувствительностью к ним [51, 61]. Доказана роль дисфункции эндотелия в развитии повреждений почек при гестозе, что проявляется снижением почечного кровотока, клубочковой фильтрации и экскреции натрия [63].

Изучение состояния механизмов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса, и выяснение характера повреждения этих механизмов в условиях гестоза имеет важное значение для клинической практики. Мацуганова Т.Н. и соавт. [24, 25] установили, что в патогенезе гестоза беременных ведущую роль играет нарушение адекватного взаимоотношения прессорной ренин-ангиотензиновой системы с депрессорной системой простагландиногенеза, обусловленное более глубоким угнетением последней: в плазме крови снижается содержание простагландинов депрессорного действия (группы Е), снижается активность ренина и ангиотензиназ и падает содержание ангиотензиногена.

Маркеры активации эндотелия принимают участие в формировании тромбогенного потенциала и тромборезистентности сосудов: тканевый тромбопластин, коллаген, фибронектин, фактора Виллебранда, тромбоксан А₂ определяют тромбогенный потенциал сосудистой стенки; простациклин, монооксид азота активируют фибринолиз, тормозят адгезию и агрегацию тромбоцитов; сульфатированные протеоглики, антитромбин

III, система протеина С обеспечивают антикоагулянтную активность сосудистой стенки [23]. Следовательно, при повреждении эндотелия во всех звеньях системы гемостаза (сосудисто-тромбоцитарном, прокоагулянтном и звене ингибиторов свертывания крови) происходят выраженные изменения.

Первым реагирует сосудисто-тромбоцитарное звено. Происходит агрегация и адгезия тромбоцитов, что ведет к их дегрануляции с выбросом АДФ, серотонина, антигепаринового фактора 4, β – тромбоглобулина, тромбоксана А₂. При этом АДФ вовлекает в процесс адгезии к субэндотелиальным структурам новые порции тромбоцитов; серотонин вызывает спазм микрососудов и увеличивает проницаемость эндотелия; антигепариновый фактор 4 нейтрализует антикоагулянтную активность гепарина; β – тромбоглобулин ингибирует синтез простациклина в эндотелии; тромбоксан А₂ способствует необратимой агрегации тромбоцитов. Образование агрегатов из эритроцитов приводит к снижению скорости периферического кровотока и к развитию тканевой гипоксии. По мере нарастания тяжести заболевания присоединяются нарушения коагуляционного звена гемостаза и антикоагулянтной системы. Укорачивается время свертывания крови, время рекальцификации; отмечается тенденция к росту протромбинового индекса и уровня фибриногена; увеличивается активность фактора XIII, что свидетельствует о наличии гиперкоагуляционных сдвигов. Наблюдается декомпенсация антикоагулянтной системы, заметно снижается активность антитромбина III, который, являясь основным ингибитором тромбина и кофактором гепарина, участвует в поддержании оптимального агрегатного состояния крови, нейтрализует коагулянты, предотвращает процессы внутрисосудистого свертывания крови. По мере утяжеления гестоза гиперкоагуляция сменяется гипокоагуляцией с уменьшением количества клеточных и плазменных факторов свертывания. Показатели гемостаза характеризуются падением уровня фибриногена, тромбоцитов, удлинением АЧТВ, АВР, резким снижением активности антитромбина III и повышением концентрации дериватов фибриногена и фибрина. Развивается хронический синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Все вышеперечисленные изменения при эн-

дотелиальной дисфункции приводят к генерализованному нарушению микроциркуляции, многоочаговой тканевой гипоксии, усугубляющей степень повреждения микрососудов, к морфологическим изменениям в тканях и органах и к развитию полиорганной и полисистемной недостаточности.

До настоящего времени не существует единого мнения о том, как и почему при гестозе происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Предполагается наличие двух основных причин: плацентарной, как результата сниженной плацентарной перфузии, и материнской, как следствия предшествующих нарушений функции эндотелия, обусловленных наличием у матери экстрагенитальных заболеваний, которые сопровождаются дисфункцией эндотелия (артериальная гипертензия, заболевания почек, избыточный вес, диабет и др.) [42].

Роль плаценты в развитии эндотелиальной дисфункции сегодня можно объяснить следующими гипотезами: плацентарной ишемии (1), иммунной дезадаптации (2), повреждающего воздействия на эндотелий сосудов липопротеинов очень низкой плотности (3) и наследственной предрасположенностью (4) [42].

1) Патология спиральных артерий матки вследствие нарушений плацентации приводит к локальной ишемии ворсинчатого хориона и к последующей эндотелиальной дисфункции, которая усугубляется под воздействием оксидативного стресса и приобретает генерализованный характер;

2) Прикрепление плодного яйца и образование плаценты находятся под иммунным контролем, в частности, в процессах имплантации и инвазии трофобласта принимают участие цитокины. Иммунная дезадаптация может стать причиной патологической имплантации плодного яйца, а та, в свою очередь, - плацентарной ишемии, ведущей к увеличению продукции цитокинов и способствующей оксидативному стрессу, эндотелиальной дисфункции;

3) Увеличенный уровень свободных жирных кислот, накопление триглицеридов эндотелиальными клетками при гестозе могут быть следствием опосредованного цитокинами оксидативного стресса, вызванного ишемией плаценты, активированными лейкоцитами, или результатом сочетанного действия этих факторов;

4) Определенные варианты генотипов матери и эмбриона в сочетании с особенностями взаимодействия трофобласта с клетками эндометрия обуславливают нарушения его инвазии и, совместно с токсическим эффектом липопротеинов низкой плотности и оксидативным стрессом, способствуют прогрессированию ранее существовавшей или возникновению первичной эндотелиальной дисфункции и последующему развитию клиники гестоза.

В последние годы важная роль в патогенезе гестоза отводится синдрому эндогенной интоксикации организма (СЭИ), обусловленному накоплением в организме токсических веществ: продуктов обмена веществ в высоких концентрациях, активированных ферментов, медиаторов воспаления, перекисных продуктов, неоднородных по составу ингредиентов нежизнеспособных тканей, агрессивных компонентов комплемента, бактериальных токсинов [7, 8, 21, 28, 32, 43]. Для развития эндотоксикоза важно не только увеличение содержания каких-то конкретных веществ, но и нарушение равновесия между веществами-антагонистами [44].

Эндогенные патологические токсины проникают в кровь из очагов их образования (очаги воспаления, иммунная система, печень как источник синтеза патологических белков) и распределяются в организме: 1) в органах и системах их фиксации и биотрансформации (печень, иммунная система, легкие); 2) в органах выведения (печень, почки, желудочно-кишечный тракт, легкие, кожа); 3) в органах и тканях депонирования (жировая, нервная, костная, лимфоидная ткань, межклеточный отдел соединительной ткани, органы эндокринной системы, лимфатическая система) [11]. Когда образование токсичных веществ в организме превышает его возможности по их биологической трансформации и элиминации, происходит их избыточное накопление и возникают различные эффекты и реакции как на уровне клеточных структур (цитолитический эффект, активация лизосомальных ферментов, блокирование митохондриальной энергетики, инициация свободнорадикальных процессов и пр.), так и на межсистемном и межорганном уровнях (активация калликреин-кининовой системы, коагуляции и фибринолиза и др.). При этом нарушаются сосудистый тонус, реологические свойства крови, водно-электролитный баланс, проницаемость мемб-

ран, происходит выход из сосудистого русла в интерстиций жидкости, белка (альбумина). Развивающиеся гиповолемия, интерстициальный токсический отек почек, печени, легких, сердца, головного мозга, плаценты способствуют нарушению функции этих органов, дальнейшему накоплению токсинов в организме, нарушениям микроциркуляции крови, обмена веществ и формированию порочного патогенетического круга.

Гестоз, как правило, развивается у исходно больных женщин, особенно в экологически неблагоприятных районах, когда на фоне сниженной детоксикационной функции печени, почек в организме накапливаются ксенобиотики, тяжелые металлы и другие вредные компоненты, которые обладают свойствами эндотоксинов, способствуют повреждению клеточных мембран и усугубляют патологическое состояние организма [17, 53, 55].

Ветров В.В. и соавт. [8] в развитии гестоза с позиции современного учения об эндогенной интоксикации организма выделяют пять стадий. Первая стадия – компенсации латентного «физиологического эндотоксикоза», наступающего при накоплении у беременных «первичных» эндогенных токсических субстанций (ЭТС). Характерны: увеличение продукции эритроцитов, лейкоцитов, ускорение СОЭ; гипervолемия, гипергидратация тканей; гипоонкия. Вторая стадия – компенсированная недостаточность функции органов и систем защиты беременной и плода – стадия «пре-токсикоза». Сопровождается активацией фагоцитов, лейкоцитов, системы комплемента, свертывания крови и фибринолиза и др.; увеличением синтеза и секреции биологически активных веществ; вазодилатацией, усилением порозности сосудов и экстравазации, сгущением крови, нарастанием ее вязкости, склонности к сладжированию и микротромбозу. Третья стадия – обратимой декомпенсированной недостаточности, когда система мать-плод сама не в состоянии противостоять эндотоксикозу. Прогрессирующие нарушения микроциркуляции сопровождаются появлением клиники гестоза (гиповолемии, гипопро-теинемии, нарушения реологии крови, генерализованного спазма артериол для поддержания кровотока в жизненно важных органах, смешанной гипоксии тканей и пр.). Четвертая стадия – несостоятельность, полная утрата функции того или иного органа, или системы организма (необрати-

мая декомпенсация). Это – стадия осложнений гестоза: острый респираторный дистресс-синдром, острая почечная недостаточность, HELLP-синдром, эклампсия, кома, ДВС-синдром, гибель плода. Пятая стадия – терминальная. Наступает блок микроциркуляции с еще большим повышением проницаемости клеточных мембран, поступлением ЭТС уже внутрь клеток с их разрушением.

В настоящее время имеется много данных о роли иммунных нарушений в патогенезе гестоза, что позволило сформулировать представление о его развитии как проявлении иммунной дезадаптации [5, 27, 33, 34, 62]. Предпринята попытка объяснить иммунологическую природу данного осложнения беременности с позиций трансплантологии, так как патологические изменения в тканях плаценты и в кровеносных сосудах при гестозе напоминают изменения, наблюдаемые при отторжении аллотрансплантатов. Плацента обладает механизмом, позволяющим успешно преодолевать барьер тканевой несовместимости между материнским и плодным организмом. Происходит избирательное угнетение Т-клеточного иммунитета матери веществами, вырабатываемыми плацентой, и при этом блокируется процесс распознавания Т-клетками антигенных различий между тканями матери и плодово-плацентарного комплекса [15, 56].

Известно, что цитотрофобласт содержит антигены отцовского и материнского фенотипа, экспрессия которых определяет степень его инвазии в слизистую матки. Чем больше несовместимость аллоантигенов матери и отца, тем лучше васкуляризация плаценты. Отсутствие иммунной реакции приводит к ограничению инвазии только децидуальным участком спиральных артерий, в миометриальном участке она не наступает, в стенке сосудов остаются гладкомышечные волокна, которые воспринимают стимулы вазоактивных веществ, реагируя на них спазмом и дилатацией [10]. Следствием этого являются нарушения микроциркуляции, создающие условия для повышенной проницаемости в микроканалы плаценты плодовых антигенов. Происходит активация полиморфноядерных лейкоцитов с повышением их фагоцитарной активности, отложение иммунных комплексов с комплементом в сосудах плаценты, почек, печени и других органов. Активные иммунные комплексы поражают эндотелий сосудов, способствуя повышенной выработке вазоконст-

рикторных веществ, активации тромбоцитов. Помимо увеличения продукции фагоцитами цитокинов, они, возможно, обладают супрессорной активностью в отношении Т-лимфоцитов [9].

Следует отметить, что данные литературы, характеризующие состояние клеточного и гуморального иммунитета при гестозе, остаются во многом невыясненными и противоречивыми. Так, по мнению Быстрицкой Т.С. [5], при гестозе отмечаются уменьшение популяции Т-лимфоцитов и субпопуляций, нарастание соотношения Т-хелперов/ Т-супрессоров, снижение количества В-лимфоцитов и иммуноглобулинов классов А и G. Серов В.Н. и соавт. [33] считают, что развитие гестоза сопровождается лимфопенией, выраженность которой коррелирует со степенью тяжести гестоза, Т-клеточным иммунодефицитом: с уменьшением содержания субпопуляции Т-хелперов и увеличением Т-супрессоров. Напротив, Сидорова И.С. [34] полагает, что при данном осложнении беременности подавляется продукция Т-лимфоцитов супрессорного действия, усиливается образование Т-хелперов и В-лимфоцитов. По данным Васильевой З.Ф. и Шабалина В.Н. [6], при гестозе имеют место Т-лимфопения и В-лимфоцитоз, что обусловлено подавлением контроля над гуморальным звеном иммунитета со стороны Т-хелперов и Т-супрессоров. Старостина Т.А. и соавт. [36] считают, что при гестозе концентрация Ig G достоверно ниже, Ig M- выше, а Ig A не отличается от таковой при неосложненной беременности. Кроме того, авторами обнаружен повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов ЦИК при гестозах [36], что указывает на активное связывание поступающих в кровь антигенов, элиминация которых через почки может привести к развитию антителозависимого нефрита, клинически проявляющегося артериальной гипертензией.

В настоящее время в патогенезе гестозов большое значение уделяется патологии клеточных мембран [30, 39]. Основными факторами, способствующими нарушениям клеточных мембран, являются следующие: активация ПОЛ, фосфолипаз, снижение антиоксидантной активности крови (АОА), концентрации полиненасыщенных жирных кислот и сывороточных протеаз.

На сегодняшний день хорошо изученными факторами, влияющими на функцию клеточных мембран, являются механизмы образования ПОЛ

[1, 2, 3, 41, 57, 58, 64]. Если при физиологической беременности процесс свободнорадикального ПОЛ имеет только тенденцию к возрастанию, что исключает накопление его конечных токсических продуктов: свободных радикалов жирных кислот, липопероксидов, альдегидов, кетонов, оксикислот, то при прогрессировании тяжести гестоза отмечена резкая и длительная активация ПОЛ [18, 31, 33, 39]. Из механизма физиологического обновления биомембран ПОЛ превращается в механизм их дезорганизации в результате синдрома липидной перекисидации и повреждения мембранных липидов, нарушения ресинтеза АТФ, накопления продуктов перекисной денатурации липидов и белков [1, 2]. В свою очередь, дезорганизация мембран неизбежно сопровождается непосредственным нарушением деятельности ферментов биоокисления и другими расстройствами на молекулярном уровне, способствующими возникновению тканевой гипоксии и повышению сосудистой проницаемости. В результате этого изменяется равновесие между системами, регулирующими уровень артериального давления, водно-солевой баланс, состояние гемостаза, что имеет важное значение в патогенезе гестоза.

Абрамченко В.В., Баскаковым В.П., Соколовским В.В., Костюшовым Е.В. [2] разработана концепция антиоксидантной недостаточности организма беременной как пускового механизма гестоза. В ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов риска в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является патологическая активация процессов ПОЛ с увеличением количества первичных свободных радикалов. Проявлению патогенного действия перекисных соединений препятствует многокомпонентная АОС, имеющая непосредственное отношение к молекулярным механизмам неспецифического гомеостаза. АОС обеспечивает связывание свободных радикалов, предупреждает образование перекисей или вызывает их разрушение. При длительном воздействии экстремальных факторов риска на организм матери может возникать напряжение, а затем и истощение АОС с последующим срывом ее функционирования. В условиях несостоятельности АОС организма беременной «мишенью» для биологического действия свободных радикалов являются белки, нуклеиновые кислоты, субстраты

липидной природы, окисление которых приводит к их модификационным изменениям и, как следствие этого, - к нарушениям биологической активности, синтеза, транспорта ферментов, гормонов, витаминов, медиаторов; изменениям мембранной проницаемости, а также к энергетическому дефициту и нарушениям транспорта и утилизации кислорода. В конечном итоге это приводит к радикальным изменениям режимов жизнедеятельности организма вследствие дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты и является основой угнетения тканевого дыхания, увеличения сосудистой проницаемости и внутрисосудистых расстройств. Результатом указанных нарушений являются изменения циркуляторного гомеостаза и системы гемостаза, сосудистой реактивности и микроциркуляции, сердечной деятельности и легочного газообмена. В дальнейшем гемоциркуляторные нарушения в сочетании с тканевой и клеточной гипоксией приводят к функциональным и морфологическим изменениям в органах и системах жизнеобеспечения (в мозгу, печени, почках, плаценте и др.) вследствие неспособности последних к устранению промежуточных и конечных продуктов обмена. Избыточное накопление в организме свободных радикалов, перекисных соединений способствует истощению компонентов АОС и создает порочный круг, усугубляя изменения гомеостаза при гестозе. Правомочность концепции антиоксидантной недостаточности в патогенезе гестоза доказывают данные, полученные и другими исследователями [18, 20, 31, 33].

Согласно эпидемиологическим и клинико-генетическим исследованиям, в патогенезе гестозов важная роль принадлежит наследственной предрасположенности [42, 48, 54, 59, 60]. Установлено, что риск развития гестозов зависит не только от генов беременной женщины, но и от генов отца [57]. При этом выявляется сложный тип наследования патологии, обусловленный аллельным полиморфизмом, что дает основание относить данную патологию беременности к многофакторным заболеваниям с генетически детерминированной предрасположенностью, проявляющейся в виде неадекватной реакции на плод [59, 60].

Таким образом, несмотря на повышенный интерес к изучению вопросов этиологии и патогенеза гестоза, остается еще много нерешенных

проблем, что требует проведения дальнейших исследований совместно акушерами и специалистами смежных теоретических дисциплин с использованием системного подхода, так как познание этиопатогенеза гестоза на сегодняшний день невозможно без фундаментальной науки и экспериментальных исследований. Прогнозирование гестоза, своевременная и проведенная в полном объеме профилактика и ранняя терапия гестоза с учетом патогенетических механизмов его развития позволят предупредить возникновение тяжелых форм, снизить частоту досрочных прерываний беременности, производимых в связи с нарастанием тяжести патологии, и существенно улучшить исход беременности как для матери, так и для плода.

Литература

1. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве (оксидативный стресс в акушерстве и его терапия антиоксидантами и антигипоксантами). – СПб.: Изд-во ДЕАН, 2001. – 400 с.
2. Абрамченко В.В., Костюшов Е.В., Щербина Л.Л. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве. – СПб: Logos, 1995. – 120 с.
3. Александров Л.С., Побединский Н.М., Размахнина Н.И., Острахович Е.А., Соодаева С.К. Изменение некоторых биохимических и биофизических показателей при беременности, осложненной гестозом // Акушерство и гинекология. - 1994. - N 3. - С. 45-46.
4. Блощинская И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза// Российский вестник акушеров-гинекологов -2003.- Том 3, №4. – С.7-10.
5. Быстрицкая Т.С., Вербицкий М.Ш. и др. Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и реакции клеточного иммунитета при нормальной и осложненной поздним токсикозом беременности // Акуш. и гинек. – 1996. - № 2. – С. 32-34.
6. Васильева З.Ф., Шабалин В.Н. Иммунологические основы акушерской патологии. – М.: Медицина, 1984. – 191 с.
7. Ветров В.В. Гестоз и эфферентная терапия. – СПб., 2000. – 102 с.
8. Ветров В.В., Башмакова Н.В., Ерофеев Е.Н. и соавт. Гестоз с позиции современного учения об эндогенной интоксикации организма // Матер. 36-го ежегодного конгресса междунар. об-ва по изучению патофизиологии берем. орган. гестоза. – Москва, 24-28 мая 2004. – С. 37-38.
9. Витковский Ю.К., Белокриницкая Т.Э., Кузник Б.И. О возможной роли цитокинов и нейтрофилов в патогенезе хронического ДВС-синдрома у беременных с поздним гестозом // Акуш. и гинек. – 1998. - № 1. – С. 13-14.

10. Говалло В.И. Иммунология репродукции. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.
11. Гуревич К.Я., Костюченко А.А. Современная концепция применения методов эфферентной терапии при эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации. Тезисы международного симпозиума. – СПб., 1994. – С. 89 – 94.
12. Диагностика, профилактика и лечение гестозов: Методические рекомендации / Харкевич О.Н., Канус И.И., Буянова А.Н., Малевич Ю.К. – Минск, 2001. – 32 с.
13. Занулина М.С., Петрищев Н.Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журнал акуш. и женских болезней. – 1997, выпуск 1. – С. 59 – 62.
14. Зозуля О.В., Рогов В.А. и соавт. Оксид азота: роль в развитии осложнений беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом // Терап. архив. – 1997. – №6. – С.17-20.
15. Иवानян А. Н., Крюковский С.Б., Гордиловская А.П., Абузяров Р.Р., Косарева Е.А., Бельская Г.Д. Современные аспекты патогенеза, клинических проявлений и диагностики гестоза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1998. – N 3 – С. 104-109.
16. Киншт Д.Н., Верещагин Е.И., Пасман Н.М., Верещагин И.П. Поздний гестоз как системная воспалительная реакция // Вестник интенсивной терапии – 1999. – №2. – С.23-28.
17. Кошелева Н.Г., Степанов М.Г., Савченко О.Н. и др. Патогенез осложнений беременности, влияние их на фетоплацентарный комплекс и новорожденных у работниц химической промышленности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов – 1997. – № 3. – С. 23-26.
18. Кулаков В.И., Мурашко Л.Е., Бурлев В.А. Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов // Акуш. и гинек. – 1995. – № 6. – С. 3-4.
19. Кулаков В.И., Серов В.Н., Абубакирова А.М., Федорова Г.А. Интенсивная терапия в акушерстве и гинекологии. Медицинское информационное агенство. – Москва, 1998. – 205 с.
20. Линева О.И., Гильмиярова Ф.Н., Спиридонова Н.А. Патогенетические основы профилактики гестозов в условиях экологического неблагополучия // Акуш. и гинек. – 1998. – № 5. – С. 60-63.
21. Левченко В.Г. Оценка эндотоксемии при ОПГ-гестозе // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – N 11. – С.36.
22. Лейдерман И.Н., Руднов В.А., Клейн А.В., Николаев Э.К. Синдром гиперметаболизма – универсальное звено патогенеза критических состояний // Вестник интенсивной терапии. – 1997. – №3. – С. 17-23.
23. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Мааров С.В. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в акушерской практике. – Триада –Х, 2002. – 496 с.
24. Мацуганова Т.Н., Лызилов Н.Ф., Родионов Ю.Я. Активность ренина и ангиотензины в плазме крови при поздних токсикозах беременных. – Актуальные вопросы патологической физиологии. Тезисы 3-ей научной конференции патофизиологов прибалтийских социалистических республик и БССР. – Каунас, 1976. – С. 104-105.
25. Мацуганова Т.Н. Об участии гуморальной прессорно-депрессорной системы в процессах адаптации к нормальной и патологической беременности. – Адаптационные и компенсаторные механизмы в биологии и медицине. Тезисы докладов II Белорусской республиканской научной конференции молодых ученых и специалистов. – Гродно, 1977. – С. 141-142.
26. Медвединский И.Д., Юрченко Л.Н., Пестряева Л.А. и др. Современный взгляд на концепцию развития полиорганной недостаточности при гестозе // Сборник научных трудов. Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного. – Екатеринбург, 1999. – С.25-32.
27. Пасман Н.М., Черных Е.Р., Бурухина А.Н. и др. Гестоз: клиника, диагностика, профилактика: Методические рекомендации для врачей. – Новосибирск, 1998. – 21 с.
28. Рябых О.В., Малахова М.Я., Шеремет Г.С. Сопоставление показателей эндогенной интоксикации новорожденных и их матерей при гестозе различной степени тяжести // Эфферентная терапия. – 1999. – Т. 5. – №1. – С. 41 – 45.
29. Савельева Г.М. Патогенетическое обоснование терапии и профилактики гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов – 1998. – №2. – С. 21-26.
30. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Панина О.Б., Курцер М.А. Гестозы // Международный симпозиум «Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза». – М., 1998. – С. 8-9.
31. Салов И.А., Чеснокова Н.П., Глухова Т.Н. Клинико-лабораторная оценка течения гестоза // Проблемы беременности. – 2002. – № 5. – С. 48-49.
32. Серов В.Н., Добронеецкая Д.В., Уразаева Р.А. и др. Системная эндотоксемия в патогенезе ОПГ-гестоза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов – 1995. – Т.1, №2. – С.12-16.
33. Серов В.Н., Пасман Н.М. Гестоз – болезнь адаптации – Новосибирск, 2002. – 117 с.
34. Сидорова И.С. Поздний гестоз. – М., 1996. – 234 с.
35. Современные подходы к диагностике, профилактике и лечению гестоза: Методические рекомендации / Савельева Г.М., Кулаков В.И., Серов В.И. и др. – Москва, 1997. – 27 с.
36. Старостина Т.А., Белокриницкий Д.В., Кудряшов Н.М., Размахнина Н.И., Голощапова О.В., Середина Т.А. Циркулирующие иммунные комплексы и иммуноглобулины А, М, G в системе мать-плод при физиологической беременности и гестозе // Акушерство и гинекология. – 1992. – N 1 – С. 19-21.
37. Супруга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных // Акуш. и гинек. – 1995. – №6. – С. 5-9.
38. Токова З.З., Фролова О.Г. Материнская смертность при гестозах // Акуш. и гинек. – 1998. – №5. – С.9-11.
39. Шалина Р.И. Мембранные нарушения в патогенезе ОПГ-гестозов // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинек. – 1997. – № 1. – С. 36-42.

40. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента.—Витебск: ВГМУ, 1999.—149 с.
41. Шилина Н.М., Коновалова Л.С., Котеров А.Н. и др. Динамика уровня малонового альдегида, трансферрина и антиоксидантной активности сыворотки крови у женщин с нормальной беременностью и беременностью, осложненной токсикозом: влияние эйкозола. // Вопросы мед. химии. — Том 45, выпуск 5. — Москва, 1999. — С. 398-406.
42. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика (методические рекомендации). Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. — СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2003. — С.32.
43. Ackerman M., Evans N., Ecklund M. Systemic inflammatory Response Syndrome, Sepsis and Nutritional support// Crit. Care Nurs Clin. Of North Am. — 1994. — Vol. 6. — P. 321-340.
44. Adam B., Malatyalioglu E., Alvur M. et al. Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia // J. Matern. — Fetal. Invest. — 1998. — Vol.8, №2. — P. 85 — 88.
45. Arbogast B.W., Leeper S. C., Merrick R. D. et al. Which plasma factors bring about disturbance of endothelial function in preeclampsia? // Lancet. - 1994.- Vol.343. — P. 340-341.
46. Broughton Pipkin F. Defining preeclampsia- the problems and the pitfalls// New apporoaches in terminology, prevention and therapy of hestosis: Book of abstracts, first international symposiym. — Moskow, 1997. — P. 13-16.
47. Cerra F. Hypermetabolism — organ failure syndrome: metabolic response to injury // Surgery. — 1991. — Vol.185. — P.47-55.
48. Cooper D.W., Brennecke S.P., Wilton A.N. Genetics of preeclampsia // Clin. Obstet Gynecol. — 1993. — Vol.12. — P. 1-23.
49. Davidge S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia // Semin. Reprod. Endocrinol. - 1998. - Vol. 16, N 1. - P. 65-73.
50. Friedman S.A., Lubarsky S.L., Ahokas R.A., Nova A. Preeclampsia and related of disorders. Clinical aspects and relevance of endothelin and nitric oxide//Clin.Perinatol. — 1995. — Vol. 22, №2. — P. 343 — 355.
51. Furuhashi N., Kimurra H., Nagae H., Yajima A. Maternal plasma endothelin levels and fetal status in normal and preeclamptic pregnancies // Gynecol. Obstet. Invest. — 1995. — Vol.39, № 2. — P. 88-92.
52. Greer I.A., Leask R., Hodson B.A, Daves J. et al. Endothelin, elastase and endothelial disfunction in preeclampsia// Lanet. - 1991. — Vol.337. — P.558.
53. Hadden D.R. Diabetes in pregnancy // Diabetologia. — 1996. — Vol. 29, № 1. — P. 1-9.
54. Jaana T.M., Heiskanen M.M., Pirskanen M.J. et al. Insertion-deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is associated with obstetric cholestasis but not with preeclampsia // Am J Obstet Gynecol. — 2001. — Vol. 185. — P.600-603.
55. Jungers P., Houillier P., Charvean D. et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy // Kidn. Int. — 1996. — Vol. 50, № 5. — P. 593-599.
56. Lie R.T., Rasmussen S., Brunborg H. et al. Fetal and maternal contributions to risk of preeclampsia: populations based study // BNI 1998; 2 - May 316. — P. 1343-1347.
57. Matsuo M., Gomi F., Dooley M. M. Age - related alterations in antioxidant capacity and lipid peroxidation in brain, liver and lung homogenates of normal and vitamin E-deficient rats // Mesh. Ageing and Dev. - 1992. - Vol. 64, N 3. - P. 273-292.
58. Merrill D.C., Granwehr B.P., Davis D.K. et al. Use of transgenic and genetargeted mice to model the genetic basis of hypertensive disorders. // Proc. Assoc. Am. Physicians. — 1997. - Vol.109, № 6. — P. 533-546.
59. Meskini N., Nemor G., Chapny P. et al. Glutathione peroxidase activity and methabolism of arachidonic acid in peripheral blood mononuclear cells from olderly subjects // Clin. Sci. - 1993. - Vol. 85, N 2. - P. 203-211.
60. Rilling S. Historical view of the developments of medical ozone therapy // Proceeding of the VII World Congress. — Tokio, 1995. - P. 11-24.
61. Sabry S., Mondon P., Levy M., Ferre F. et al. Endothelial modulation of vasoconstrictor responses to endothelin-1 in human placental stem villi small arteries // Br. J. Pharmacol. — 1995. — Vol. 115, № 6- P. 1038-1042.
62. Stark J. M. Pre-eclampsia and cytokine induced oxidative stress // Brit. J. Obstet. Gynecol. - 1993. - Vol.100, N 2. - P.105-109.
63. Tomobe Y., Miyauchi T., Saito a., Yanagisawa M. et al. Effects of endothelin on the renal artery from spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats // Europ. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 152, №3. — P. 373-374.
64. Trupin L. S., Simon L.P., Eskenazi B. Change in paternity a risk factor for Preeclampsia in multiparas. // Epidemiology. - 1996. — Vol. 7. — P. 240-244.
65. Vinatier D., Prolongeau J.F., Dufor P., Tordjeman N. Physiopathologie de la preeclampsie: place de L'immunology // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. Paris. - 1995. — Vol. 24, № 4. — P. 387-399.
66. Vince G.S., Starkey P.M., Ausgulen R., Kwiatkowski D. Interleukin-6, tumor necrosis factor and soluble tumor necrosis factor receptors in women with preeclampsia// Br. Y. Obstet. Gynaesol.-1995.- Vol.102, № 1.- P. 20-25.

Поступила 06.09.2004 г.

Принята в печать 09.12.2004 г.