

УДК 618.3+616-092

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПАТОГЕНЕЗ ПРЕЭКЛАМПСИИ
(Обзор литературы)****З.Г. Хамидуллина****АО «Национальный научный центр материнства и детства», г. Астана**

Гипертензивные состояния при беременности (преэклампсия, эклампсия) являются одним из самых частых и опасных осложнений беременности, встречающихся в акушерской практике. Гипертензивные состояния отмечаются у 6 - 8% беременных в развитых странах и превышают 20% в развивающихся. В России, Беларуси, Украине, Казахстане и некоторых других странах на европейской территории постсоветского пространства, несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие снижение абсолютного числа родов, частота гипертензивных состояний при беременности из года в год увеличивается и достигает 16 - 21%. По данным отечественных авторов, преэклампсия и эклампсия занимают третье место в структуре летальности у беременных: на их долю приходится 15 - 25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при гипертензивных состояниях во время беременности имеют место в 20 - 30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 56%, перинатальная смертность в 3 - 4 раза превышает популяционную, достигая 12% [1, 2].

В современных условиях успех в лечении и профилактике гипертензивных состояний во время беременности определяется прогрессом в познании его этиопатогенеза.

В настоящее время имеется большое число теорий этиологии гипертензивных состояний во время беременности, которые можно условно разделить на две группы: плацентарная и материнская. На сегодняшний день существует несколько возможных объяснений роли плаценты как причины, запускающей каскад патогенетических механизмов при гипертензивных состояниях.

Актуальными являются:

1. Гипотеза плацентарной ишемии.

Патоморфологами выявлены признаки задержки второй волны сосудистой инвазии цитотрофобласта (16 - 18 недель гестации), в результате чего миометральные сегменты спиральных артерий сохраняют среднюю (мышечную) оболочку, эндотелий, эластические мембраны, а главное — узкий просвет. Эти данные впервые были опубликованы J. Brosens et al. в 1972 г. и с этого времени многократно подтверждены зарубежными и отечественными авторами. Выявлено, что при особо тяжелом течении гипертензивных состояний (эклампсия) имеет место снижение темпов гестационных преобразований в сосудах и децидуальных сегментах, т.е. черты недостаточности сосудистой инвазии синцитиотрофобласта, возникающей в самом начале беременности (первая волна инвазии цитотрофобласта, которая происходит в 6 - 8 недель гестации). Указанные морфологические особенности спиральных сосудов матки по мере прогрессирования беременности predisполагают к их спазму, снижению межворсинчатого кровотока в плаценте и гипоксии. Наличие дополнительных экзо- и эндогенных факторов усугубляет и способствует генерализации патологического сосудистого реагирования [2, 3, 4, 5, 6].

2. Гипотеза иммунной дезадаптации.

Известно, что прикрепление и имплантация плодного яйца и образование плаценты находятся под иммунологическим контролем. В частности, цитокины участвуют в процессах имплантации и инвазии трофобласта. Иммунная дезадаптация может быть причиной патоло-

гической имплантации, приводящей к цепи изменений сосудистого характера и их генерализации, реализующихся в клиническую картину гипертензивных состояний [1, 4, 7].

3. Гипотеза токсического воздействия липопротеинов низкой плотности.

Липопротеины низкой плотности (ЛПНП) играют важную роль в детоксикационной активности плазмы. Повышенный уровень свободных жирных кислот, накопление триглицеридов клетками эндотелия могут оказывать непосредственное повреждающее воздействие на эти клетки и вносить свой вклад в формирование системного эндотоксикоза [2, 7].

Другая группа возможных причин предполагает наличие у матери явных или скрытых нарушений функций эндотелия и таких провоцирующих факторов, как артериальная гипертензия, заболевания почек, избыточный вес, диабет и другие состояния, которые сопровождаются эндотелиальной дисфункцией. Сторонники этой теории отвергают деление гипертензивных состояний на чистые и сочетанные, предполагая, что течение беременности у абсолютно здоровой женщины не должно осложняться подобным патологическим состоянием, и проблема лишь в недостаточном обследовании, недооценке минимальных клинико-лабораторных проявлений или в отсутствии диагностических возможностей для обнаружения изначально нарушенных функций органов и систем. Наступившая на фоне скрытого неблагополучия беременность лишь способствует прогрессированию патологических изменений, так как предъявляет повышенные требования к материнскому организму. Полагают, что в роли дополнительных факторов риска выступают материнский возраст, телосложение, расовая принадлежность, пища, социальные и географические условия проживания [2, 8, 9, 10].

Особое внимание следует уделить последней теории этиологии гипертензивных состояний, которой посвящено сравнительно небольшое число публикаций, но которая, тем не менее, дает варианты возможного ответа на ряд нерешенных вопросов [4, 11]. По мнению авторов этой теории, время возникновения гипертензивных состояний (период после 20 - недельного срока гестации) совпадает со стадией интенсивного роста и морфологического обособления высших структур головного мозга плода, характерного для человеческого генотипа. Недифференцированный нейробласт превращается в нервную ткань. Происходят клеточная пролиферация, дифференцировка нейронов, построение синаптической передачи между нервными клетками, образование аксонов для проведения нервных импульсов от головного мозга к периферическим органам и системам. Мозг берет на себя управляющую и интегрирующую функцию. Усложнение структурной организации мозга сопровождается интенсивным синтезом нейроспецифических белков, гликопротеидов, гликолипидов. Интенсивное развитие мозга происходит одновременно с созреванием иммунной системы плода. Плод становится антигенно-активным по отношению к своей матери. Его органо- и стадийспецифические антигены, проникая в материнский кровоток, реагируют с множеством молекул клеточной активации, вызывают разнообразные одновременные перекрестные взаимо-

действия, обуславливают синтез антител, взаимодействуют с системой комплемента и индуцируют формирование иммунных комплексов (ИК). Авторы полагают, что условия проникновения плодовых антигенов в кровоток матери следующие: повышение проницаемости плацентарного барьера, сосудистые и аутоиммунные заболевания матери, нарушение функционального состояния иммунной системы, осложненное течение беременности и некоторые другие. В структуру иммунных комплексов в различном количестве и соотношении входят антигены плода, антитела матери и активированный комплемент. К «агрессивным» относятся ИК с преобладанием в их структуре антигенов плода. Такие комплексы долго циркулируют в крови, элиминируют с трудом и накапливаются в тканях и клетках органов-мишеней. Это, как правило, органы с развитой системой микроциркуляции - плацента, почки, печень, легкие, мозг. Активируется система комплемента, что сопровождается острой реакцией сосудистой стенки, каскадной активацией лизосомальных ферментов, протеаз, прокоагулянтных белков, обуславливая повышение тромбогенного потенциала и проявление клиники гипертензивных состояний. Дальнейшее накопление ЦИК в клетках материнского организма приводит к неуклонному прогрессированию этого осложнения. Таким образом, авторы описанной теории определяют гипертензивные состояния как иммунокомплексный процесс повреждения сосудистой системы плаценты и материнского организма, причем основная роль в реализации повреждающего действия иммунных комплексов отводится нейроспецифическим антигенам плода.

4) *Генетическая предрасположенность* к гипертензивным состояниям отмечалась многими исследователями [2, 6, 8, 11, 12, 13, 14, 15]. Однако до сих пор окончательно не решен вопрос, чьи гены — материнские, эмбриональные или взаимодействие их продуктов — предрасполагают к этой патологии. Известно, что генетический полиморфизм, присущий человеку, приводит к определенным вариациям в структуре белков и тем самым формирует биохимическую индивидуальность каждой личности. К полиморфизму относятся такие варианты генов, которые возникли в результате точечных мутаций и широко представлены в популяции. Нередко эти варианты генов (аллели) сопряжены со значительным повышением риска развития многих заболеваний однако длительное время они могут никак себя не проявлять. Патологические симптомы могут провоцироваться неблагоприятными условиями, в том числе беременностью. В соответствии со сложной патофизиологией гипертензивных состояний список генов-кандидатов, к нему предрасполагающих, огромен. Исследованы полиморфизмы генов PLAT, PAI-1, TNF- α , eNOS, ACE, GSTP1 и др. Выявлено, что аллельные частоты и частоты мутантных генотипов, исследованных генов у больных с гипертензивными состояниями отличаются от таковых у здоровых беременных. При этом ассоциации различных полиморфизмов с гипертензивными состояниями выражены в разной степени.

Сегодня остается много нерешенных вопросов, и тем не менее определены основные положения, касающиеся патогенеза гестоза.

Общепризнано, что ключевым звеном патогенеза гипертензивных состояний является эндотелиальная дисфункция, т.е. гипертензивные состояния (преэклампсия, эклампсия) - это острый эндотелиоз мелких артериальных сосудов, в результате которого нарушаются реологические и коагуляционные свойства крови [2, 4, 7, 10, 14]. Основы этой концепции были заложены в середине XX в. В 1945 г. австралийский патолог Г.

Флори, работавший в Оксфорде вместе с А.Флемингом и Э.Чейном, получил Нобелевскую премию за пенициллин. Однако остались малоизвестными его последующие работы по изучению эндотелия. Используя электронную микроскопию, Флори установил, как макромолекулы диффундируют сквозь стенки артерий и вен различных органов. Он впервые обнаружил мембранные микроструктуры эндотелия и межклеточные соединения, участвующие в транспортных процессах, и установил его роль в образовании атеросклеротических изменений сосудов. Работы Флори легли в основу сегодняшних представлений об эндотелии — ткани, ответственной за сопряжение множества процессов, связанных с системой кровообращения. Эти исследования привели к формированию знаний о молекулярных причинах патогенеза воспалительных реакций, атеросклероза, гипертонии, сердечной и почечной недостаточности. Возникло особое понятие, объединяющее огромный спектр нарушений сердечно-сосудистой системы в целом, новая клиническая форма - эндотелиальные дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция приводит к ряду изменений, обуславливающих клиническую картину преэклампсии.

- При поражении эндотелия блокируется синтез вазодилататоров (простациклин, брадикинин, эндотелиальный релаксирующий фактор - NO), вследствие чего нарушается эндотелий зависимая дилатация.

- При поражении эндотелия на ранних стадиях заболевания происходит обнажение мышечно-эластической мембраны сосудов с расположенными в ней рецепторами к вазоконстрикторам, что приводит к повышению чувствительности сосудов к вазоактивным веществам.

- Снижаются тромборезистентные свойства сосудов. Повреждение эндотелия снижает его антитромботический потенциал вследствие нарушения синтеза тромбомодулина, тканевого активатора плазминогена, повышения агрегации тромбоцитов с последующим развитием хронической формы ДВС-синдрома.

- Активируются факторы воспаления, перекисные радикалы, факторы некроза опухоли, которые в свою очередь дополнительно нарушают структуру эндотелия.

- Повышается проницаемость сосудов. Поражение эндотелия наряду с изменением синтеза альдостерона и задержкой в ответ на это натрия и воды в клетках, развивающейся гипопроотеинемией способствует патологической проницаемости сосудистой стенки и выходу жидкости из сосудов. В итоге создаются дополнительные условия для генерализованного спазма сосудов, АГ, отёчного синдрома. Развивающаяся при гестозе дисфункция эндотелия и изменения, вызванные ею, приводят к нарушению всех звеньев микроциркуляции.

Таким образом, в настоящее время, как и в начале XX века, гипертензивные состояния (преэклампсия, эклампсия) остаются болезнью теорий. Согласно современным представлениям, преэклампсию, эклампсию рассматривают как генетически детерминированную недостаточность процессов адаптации материнского организма к новым условиям существования, которые возникают с развитием беременности. Каждая отдельно взятая теория не может объяснить многообразие клинических проявлений, однако объективно регистрируемые отклонения подтверждают патогенез изменений, происходящих при гипертензивных состояниях. Отсутствие единого взгляда на эту проблему порождает отсутствие общепризнанной классификации болезни, единой тактики коррекции патологического состояния. Это обуславливает неоспоримую актуальность данной

проблемы и диктует необходимость продолжения исследований.

Литература:

1. Колгушкина Т.Н. Гестоз: Этиопатогенез, клиника, диагностика, лечение. Метод. рекомендации. - Мн.: МГМИ, 2000. - С. 8-15.
2. Мозговая Е.В., Малышева О.В., Иващенко Т.Э. и др. Эндотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: Метод. рекомендации. - СПб., 2003. - С.5-8.
3. Эркола Р. Преэклампсия // Журнал акушерства и женских болезней. - 2001. - Том 50, N 1. - С. 87-93.
4. Сидорова И.С. Гестоз: Учеб. пособие. — М.: Медицина, 2003. - С. 10-20.
5. Громова З.З., Шаршенов А.К., Айдаров З.А. и др. Некоторые аспекты позднего гестоза у беременных // Актуальные проблемы клинической медицины. - Алматы, 1997. - С. 454-457.
6. Павлов О.Г. Генетические аспекты гестозов (история и состояние проблемы) // Акушерство и гинекология. - 2005. - N 3. - С.8-10.
7. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. Преэклампсия: Руководство. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2010. - С. 10 – 96.
8. Демин Г.С. Генетические аспекты предрасположенности к гестозу. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2007. - Том 56, N 4. - С. 74-86.

9. Пикаускайте, Д.О. Преэклампсия: этиология, патогенез, клиника, генетика. // Медицинская генетика. - 2006. - Том 5, N 7. - С. 9-20.

10. Радзинский В.Е., Галина Т.В. Проблемы гестоза и подходы к их решению // Казанский медицинский журнал. - 2007. - Том 88, N 2. - С. 114-117.

11. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Степанов В.А., Пузырев В.П. Роль полиморфных вариантов некоторых генов, участвующих в развитии эндотелиальной дисфункции, в формировании гестоза: обзор // Молекулярная медицина. - 2009. - N 1. - С. 3-9.

12. Михайлин Е.С., Иващенко Т.Э., Айламазян Э.К. Роль полиморфных вариантов гена HLA-G плода в развитии гестоза у матери // Журнал акушерства и женских болезней. - 2009. - Том 58, N 2. - С. 4-11.

13. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Г.Э. и др. Геном человека и гены «предрасположенности» (Введение в предикативную медицину). - СПб.: Интермедика, 2000.

14. Киселева Н.И., Занько С.Н., Солодков А.П. // Дисфункция эндотелия: эксперим. и клин. исследования: Труды III междунар. науч.-практ. конф., 18 - 20 мая 2004 г. - Витебск, 2004. - С. 197 - 200.

15. Радзинский В.Е., Иткес А.В., Галина Т.В. и др. Корреляция различных форм гестоза с генотипом по гену GPIII бета-цепи интегрин // Акушерство и гинекология. - 2001. - N 6. - С. 53-56.

УДК 618.3+616.12-008.331.1

ЖҮКТІЛІК КЕЗІНДЕГІ АРТЕРИАЛДЫ ГИПЕРТЕНЗИЯ БҰЗЫЛЫСТАРЫ ЖӘНЕ ПРЕЭКЛАМПСИЯНЫҢ НЕГІЗГІ СЕБЕПТЕРІ МЕН ПАТОГЕНЕЗІ

А.С. Пұсырманова

Марат Оспанов атындағы Батыс Қазақстан Мемлекеттік медицина университеті, Ақтөбе қ.

Қазіргі таңда біздің акушерлік практикада жүктілік кезіндегі артериалды гипертензия бұзылыстары және преэклампсия күрделі асқынулардың бірі болып табылады.

Жүктілік кезіндегі артериалды гипертензия бұзылыстары және преэклампсия дегеніміз өмірге қажетті жүйелер мен мүшелер қызметінің терең бұзылысымен сипатталатын физиологиялық дамып жатқан жүктіліктің, әсіресе жүктіліктің екінші жартысындағы асқынуы.

Көптеген зерттеушілер әдістемелер ұсынылып жатса да артериалды гипертензия бұзылыстары және преэклампсияның алғашқы пайда болу себебтері, өмірге қажетті мүшелер мен жүйелерде патологиялық процесстердің өршу жиілігінің маркерлары толығымен анықталмағандықтан, преэклампсияның нақты ауырлық дәрежесін және оның ары қарай дамуын болжау қиын, өйткені, әр түрлі мәлеметтер бойынша преэклампсияның ауыр дәрежесінде және эклампсияда ісіну, протенурия, артериалды гипертензия белгілері біреу болмауы мүмкін 15-25% жағдайда, ал әрбір бесінші науқаста құрыспа синдромы гипертензияның жеңіл түрінде дамиды [1,8].

Қазіргі уақытқа дейін артериалды гипертензия бұзылыстары және преэклампсияның патогенезі анық зерттелгенімен даму себебтері әлі толығымен анықталған жоқ. Біздің елде де және шет елде де бұл себебті ғалымдар зерттеуде.

Преэклампсия дамуында басты негізгі факторы қантамыр бұзылыстары және оның индикаторы болып

артериалды гипертензия табылады [12]. Қантамырлық бұзылыстар алдымен плацентада болады, одан фетоплацентарлы жетіспеушілік дамиды, содан кейін бүйрек, бауыр, өкпе, бас миы қантамырларын жайылмалы түрде зақымдалады [1].

Преэклампсияның патогенетикалық негізін құрайды:

Артериолалардың, капилляр алды және артериялардың жайылмалы қантамырлық түйілуі (артериалды гипертензия) болады [12].

Қантамыр қабырғасының өткізгіштігі артады (дене салмағының патологиялық өсуі және ісіктердің пайда болуы) [1].

Зақымдалған аймақтың плацента, бүйрек, бауыр, бас миы қанайналымы бұзылады және олардың клиникалық – лабораториялық көріністерімен протенурия, гипопропротеинемия, диспротеинемия, гипоальбуминемиямен байқалады [1,13].

Әлем әдебиеттерінің мәлеметтері бойынша преэклампсия себебтерін зерттеуде қазіргі кезде 4 негізгі этиологиялық факторды құрайды: плацентарлық ишемия, оксиданты күйзеліс, иммунологиялық дизадаптация және генетикалық бейімделік [12,14]. Көптеген ғалымдар жазуы бойынша преэклампсия кезінде осы факторлардың бірігуі жиі байқалады, ол нәтижесінде эндотелий қызметінің зақымдап және бұзылуына әкеледі [1].

Плацентарлық ишемия гипотезасында жүктілік өскен сайын плацентаның және ұрықта қанайналым қажеттілігінің жоғарлауына байланысты спираль тәрізді