
УДК 618.3-008.6

ПАТОГЕНЕЗ ПОЗДНИХ ГЕСТОЗОВ БЕРЕМЕННЫХ

ПРЕМА КАРТИК

Харьковский национальный медицинский университет

Экспериментально показано, что степень тяжести позднего гестоза зависит от уровня содержания нейроспецифической эналазы в крови беременной женщины. Это может являться методом диагностики позднего гестоза и позволит более качественно и своевременно проводить адекватную, патогенетически обоснованную терапию.

Ключевые слова: нейроспецифическая эналаза, поздний гестоз.

Частота возникновения позднего гестоза у беременных, по данным различных авторов, колеблется от 7 до 25% [1–7].

В структуре материнской смертности на долю ОПГ-гестозов приходится примерно 30% [3, 8–10]. По данным ВОЗ, в 15–40% случаев материнская смертность непосредственно связана с гипертензиями при беременности [8, 9].

ОПГ-гестозы во многом определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности, который остается высоким и колеблется в пределах 3,8–9,5%, значительно возрастает при тяжелых ОПГ-гестозах и становится максимальным при эклампсии (30%) [6, 8].

Самым сложным в проблеме позднего гестоза является определение его этиологии. С логической точки зрения, несомненная первопричина гестоза

кроется в плодном яйце, и поэтому наиболее вероятны в плане объяснения этиологии гестоза концепции, базирующиеся на патофизиологических механизмах нарушения взаимоотношений между плодным яйцом и материнским организмом [1, 2].

В эксперименте практически невозможно вызвать гестоз. При перевязке сосудов, питающих матку, у беременных животных удается вызвать ишемию плаценты и задержку роста плодов у крыс, кроликов, обезьян, но при этом не изменяются свойства крови (гиперагрегация, гиперкоагуляция, повышенная вязкость), не возникают гиповолемия, гипопротеинемия, нарушения микроциркуляции и другие изменения, характерные для гестоза [1, 2].

Существует более 30 аргументированных этиопатогенетических суждений о возникновении позд-

него гестоза, однако, к сожалению, ни одно из них не объясняет однозначно и в полной мере многообразия происходящих при этом морфофункциональных изменений и клинических манифестаций. Имеющиеся теории, как правило, объясняют только отдельные звенья патогенеза, а широкой мозаики клинических симптомов при гестозе, обобщающей концепции не содержат [1, 2].

В настоящее время ведущая роль в патогенезе гестоза отводится острому повреждению периферической сосудистой системы. Возникающая гипоперфузия тканей вследствие вазоконстрикции, гиповолемии, нарушений реологических свойств крови и гиперкоагуляции с развитием ДВС-синдрома неизбежно приводит к ишемическим повреждениям в тканях различных органов с формированием полиорганной недостаточности [11, 12]. Важное место в этом процессе занимает функциональное состояние эндотелия сосудов, который является одним из главных факторов регуляции сосудистого тонуса, иммунных реакций организма, состояния микроциркуляции и всех ее составляющих. Кроме того, эндотелий, являясь уникальной тканью, присутствует в основных органах-мишенях (печени, почках, ЦНС, матке, плаценте), изменения в которых при гестозе определяют исход для матери и плода [11, 12]. Эндотелиальная, или сосудистая, трактовка возникновения гестоза разрабатывается уже более 10 лет. Генерализованный спазм сосудов с повышением периферического сопротивления и внутрисосудистые коагуляционные нарушения объясняются дисбалансом в выработке эндотелием сосудов простаглицина и тромбоксана в сторону увеличения последнего. Среди многочисленных факторов эндотелиального происхождения безусловными маркерами эндотелиальной дисфункции являются оксид азота (NO), ангиотензинпревращающий фермент, тромбомодулин и фактор фон Виллебранда [11, 13–15]. Кроме того, в последние годы большое значение в развитии эндотелиальной дисфункции отводится эндотелину-1, 2, способному как непосредственно, так и опосредованно через генерацию NO и образование ангиотензина II влиять на изменение сосудистого тонуса [12]. Исследования, ведущиеся в этом направлении, весьма немногочисленны и крайне противоречивы [11, 13]. Установлено, что у беременных с поздним гестозом происходит усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ). В таких условиях эндотелиальные клетки продуцируют эндотелины, обладающие вазоконстрикторными свойствами. Повреждение эндотелия сопровождается усилением агрегации и адгезии тромбоцитов, которые, в свою очередь, также стимулируют выработку эндотелинов. Кроме того, повышение продукции эндотелина может стимулироваться ангиотензином II [1, 2].

Между степенью тяжести развития гестоза и показателями ПОЛ существует выраженная корреляционная связь.

Патофизиологические механизмы позднего гестоза чрезвычайно сложны и могут быть пред-

ставлены следующим образом. Повреждение стенки спиралевидных сосудов повышает функциональную активность тромбоцитов, снижает белково-синтезирующую и гормональную функции плаценты, на этом фоне развивается гиперкоагуляция в плазменном звене гемостаза, что ведет к нарастанию нарушений в микроциркуляторном русле, развитию плацентарной недостаточности, хронической гипоксии, а в некоторых случаях и гибели плода. Активация прокоагулянтной и фибринолитической систем вследствие развития тромбогеморрагического синдрома, образование тромбоцитарно-фибриновых сгустков сопровождаются высвобождением биологически активных веществ с превалированием прессорных аминов и усиливают гипертензию. Некоторые авторы установили, что в циркулирующих тромбоцитах женщин при беременности, осложненной ОПГ-гестозом, могут проявляться различные варианты (возможно, последовательные стадии единого процесса) развития реакции высвобождения, что также определяет экстратромбоцитарное выделение биологически активных субстанций и характеризует определенные особенности патогенеза данного осложнения гестационного процесса [16–18]. Кроме того, при ДВС-синдроме образуется избыточное количество серотонина с увеличением проницаемости стенок сосудов и повреждением тканевых элементов. Отложение в сосудах фибрина приводит к гипоксии, инфарктам, особенно в плаценте, тканевому ацидозу, который стимулирует хеморецепторы, возбуждает вазомоторные центры и тем самым усиливает гипертензию. Генерализованный спазм сосудов влечет за собой гипоксию тканей, накопление в них недоокисленных продуктов обмена, повышение осмотического давления, усиление гидрофильности тканей. Вместе с тем рост осмотического давления приводит к возбуждению осморцепторов и усилению секреции антидиуретического гормона с задержкой жидкости в организме за счет увеличения канальцевой реабсорбции. При этом восстанавливается осмолярность межтканевой жидкости, но происходит нарастание отеков. Следовательно, отеки при гестозе условно можно считать компенсаторно-приспособительной реакцией, направленной на выравнивание гомеостаза. Вследствие перехода жидкости из сосудистого русла в межклеточное пространство развивается гиповолемия. Она, в свою очередь, стимулируя систему ренин — ангиотензин, значительно усиливает секрецию альдостерона надпочечниками, увеличивая реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Указанные изменения гомеостаза сопровождаются задержкой значительного количества жидкости и переходом ее в ткани, т. е. развитием отеков. Вместе с жидкостью из сосудистого русла мигрируют белки, особенно мелкодисперсные фракции — альбумины, т. е. развивается гипопроteinемия, которая ускоряет процесс выхода жидкости из сосудов за счет снижения онкотического давления. В результате снижения общего объема

циркулирующей крови происходит ее сгущение и, как следствие, — замедление кровотока в артериолах и капиллярах. Капиллярный кровоток становится прерывистым, повышается вязкость крови, происходит агрегация форменных элементов. В результате изменения их осмотической резистентности наступает лизис эритроцитов с высвобождением кровяного тромбoplastина и последующим развитием ДВС-синдрома. ДВС, следовательно, замыкает порочный круг патофизиологических сдвигов гипертензия — гипоксический синдром — отеки — гиповолемия — синдром ДВС — гипертензия, которые инициируются иммунными реакциями [1, 2, 19].

Однако однозначности во мнениях ученых по данному вопросу нет, что подвигает к дальнейшему его изучению.

Среди основных патофизиологических изменений при поздних гестозах исследователи отмечают появление плацентарной недостаточности как следствие сосудистого атероза, что приводит к развитию гипоксии плода, синдрому задержки внутриутробного развития плода, гипотрофии плода и асфиксии новорожденного.

При исследовании крови недоношенных новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, многие авторы [20–27] отмечают, что подъем сывороточного уровня нейроспецифической энolahзы (NSE) обычно регистрируется в более позднем периоде и свидетельствует о повреждении нейроцитов, а также через время отмечается повторное нарастание уровня NSE. Не исключено, что этот повторный пик может быть обусловлен развитием аутоиммунных реакций в условиях поврежденного гематоэнцефалического барьера (образование аутоантител к NSE) и усилением нейродеструктивных процессов в ЦНС.

Согласно литературным данным [20–27], при физиологической деструкции нейронов или нейрональных элементов клеток, претерпевающих запрограммированную физиологическую смерть (апоптоз), образуются продукты, которые могут быть источником образования нейроантигенов у здоровых людей.

NSE — это ключевой фермент гликолиза в нейронах. В настоящее время NSE рассматривается как один из наиболее специфичных маркеров повреждения нейронов и служит индикатором для выявления степени дифференцированности ЦНС. NSE мозга плода, обладающие выраженной иммуногенной активностью, появляются у плода при формировании структуры новой коры большого мозга [5]. NSE обнаруживается на относительно поздних стадиях нейрональной дифференцировки, с началом синаптогенеза, т. е. после 22 нед беременности [2]. Количество NSE возрастает параллельно с функциональным созреванием нейронов, а так как NSE является цитоплазматическим белком, отделенным от крови собственной мембраной нейрона и мембранами, формирующими гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), то появление его

в сыворотке крови свидетельствует о нарушенной резистентности ГЭБ.

Нарушение проницаемости ГЭБ обуславливает возможность выхода NSE, обладающих высокой антигенностью, в интерстициальное пространство, распространение их током ликвора и поступление через гематоликворный барьер в кровь в повышенной концентрации. NSE, попав в кровь матери, участвует в создании агрессивных комплексов, которые могут приводить к повреждениям стенок мелких сосудов.

Целью нашего исследования было изучение зависимости уровня NSE, периферического сосудистого сопротивления сосудов маточно-плацентарного комплекса от степени тяжести позднего гестоза.

Под нашим наблюдением находились 120 беременных со сроком беременности 30–40 нед, которые были разделены на 4 группы: 1-я группа — 30 женщин с физиологическим течением беременности; 2-я группа — 40 женщин с преэклампсией легкой степени тяжести; 3-я группа — 30 женщин с преэклампсией средней степени тяжести; 4-я группа — 20 женщин с преэклампсией тяжелой степени.

Был проведен сравнительный анализ анамнестических данных, результатов клинических и лабораторных методов обследования, исходов беременности и родов. Тяжесть гестоза определялась по классификации согласно приказу МОЗ Украины от 31.12.2004 № 676. Уровень NSE определялся методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для изучения маточно-плацентарной, плодово-плацентарной и внутриплацентарной гемодинамики регистрировали скорости кровотока в маточных артериях, спиральных артериях (в непосредственной близости к базальной мембране в зоне повышенной экзогенности), артерии пуповины плода и средней мозговой артерии. Для каждого сосуда вычисляли индексы резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью традиционно используемого в биомедицинских исследованиях *t*-критерия Стьюдента для нормально распределенных переменных. Достоверными считались показатели при $p < 0,05$.

При определении уровня NSE в крови обследованных женщин было установлено, что количество NSE зависит от степени тяжести позднего гестоза. Так, при физиологической беременности его средний показатель составляет $3,8 \pm 0,7$ нг/мл, тогда как при легкой степени гестоза он увеличивается почти в 2 раза и соответствует $7,3 \pm 1,0$ нг/мл (табл. 1). При преэклампсии средней степени тяжести уровень NSE в 3 раза выше, чем в 1-й (контрольной) группе, и составляет $12,3 \pm 1,3$ нг/мл и в 1,5 раза выше, чем у женщин с преэклампсией легкой степени. У женщин с тяжелой преэклампсией показатель содержания нейроспецифических антигенов превышал более чем в 4 раза его уровень при физиологическом течении беременности и составил

Таблица 1

Уровень нейроспецифической эналазы у беременных с гестозом

Группа беременных	n	NSE, нг/мл	p
1-я — с физиологическим течением беременности	30	3,8±0,7	p < 0,05
2-я — с преэклампсией легкой степени тяжести	40	7,3±1,0	p < 0,05*
3-я — с преэклампсией средней степени тяжести	30	12,3±1,3	p < 0,05*
4-я — с преэклампсией тяжелой степени	20	19,2±1,7	p < 0,05*

* При сравнении показателей с 1-й (контрольной) группой.

Таблица 2

Допплерометрические показатели периферического сосудистого сопротивления у беременных с поздним гестозом

Группа беременных	Маточная артерия		Спиралевидные артерии		Артерия пуповины	
	СДО	ИР	СДО	ИР	СДО	ИР
1-я, n = 30	1,87±0,09	0,45±0,06	1,50±0,09	0,33±0,07	2,32±0,23	0,56±0,06
2-я, n = 40	2,14±0,06*	0,48±0,01*	1,73±0,05*	0,39±0,02*	2,61±0,09*	0,61±0,01*
3-я, n = 30	2,33±0,08*	0,56±0,01*	1,79±0,07*	0,44±0,01*	3,40±0,16*	0,68±0,01*
4-я, n = 20	2,35±0,08*	0,54±0,01*	1,82±0,04*	0,45±0,01*	3,77±0,16*	0,73±0,02*

* p < 0,05 при сравнении показателей с 1-й (контрольной) группой.

19,2±1,7 нг/мл. Он был также выше, чем при преэклампсии легкой степени (в 2,5 раза) и преэклампсии средней степени тяжести (в 1,5 раза).

Для оценки влияния NSE на сосуды фетоплацентарного комплекса нами было проведено доплерометрическое исследование кровотока в маточной артерии, спиралевидных артериях миометрия и артерии пуповины (табл. 2).

СДО и ИР маточной артерии в 1-й (контрольной) группе составили 1,87±0,09 и 0,45±0,06 соответственно. В группах женщин с гестозом наблюдалось достоверное повышение индексов сосудистого сопротивления в маточных артериях. Показатели СДО и ИР увеличивались в зависимости от степени тяжести гестоза: соответственно 2,14±0,06 и 0,48±0,01 в группе с преэклампсией легкой степени; 2,33±0,08 и 0,56±0,01 у женщин с преэклампсией средней степени тяжести; 2,35±0,08 и 0,54±0,01 в группе с тяжелой преэклампсией.

СДО и ИР в спиралевидных артериях в контрольной группе составили 1,50±0,09 и 0,33±0,07 соответственно. При легких формах гестоза индексы сосудистого сопротивления в спиральных артериях повышались на 15,3–18,2% и составили:

СДО — 1,73±0,05 и ИР — 0,39±0,02; при среднетяжелых формах — на 25,7–33,3% и составили: СДО — 1,79±0,07 и ИР — 0,44±0,01. Наиболее значительное увеличение сосудистого сопротивления (на 34,3–40,0%) наблюдается при тяжелых формах гестоза по сравнению с таковым при неосложненном течении беременности: СДО — 1,82±0,04 и ИР — 0,45±0,01.

СДО и ИР в артерии пуповины увеличивались в зависимости от степени тяжести гестоза: соответственно 2,32±0,23 и 0,56±0,06 в контрольной группе; 2,61±0,09 и 0,61±0,01 в группе с преэклампсией легкой степени; 3,40±0,16 и 0,68±0,01 у женщин с преэклампсией средней степени тяжести; 3,77±0,16 и 0,73±0,02 в группе с тяжелой преэклампсией.

Исходя из полученных нами данных можно сделать вывод, что циркулирующие в крови нейроангигены могут провоцировать реакцию связывания их в иммунные комплексы и способствовать осаждению на сосудистой стенке с последующим повреждением ее эндотелия и развитием атероза, который проявляется изменениями показателей индексов сосудистого сопротивления и приводит к развитию позднего гестоза.

Литература

1. Грищенко В. И., Липко О. П., Щербина Н. А. Этиопатогенез позднего гестоза // Междунар. мед. журн.— 2000.— Т. 6, № 4.— С. 59–62.
2. Айламазян Э. К., Мозговая Е. В. Гестоз: теория и практика.— М.: МЕДпресс-информ, 2008.— 272 с.
3. Влияние плацентарных белков на иммунорегуляторные клетки у женщин с нормально протекающей и осложненной гестозом беременностью / Л. В. Посисева, И. А. Панова, Ю. С. Анциферова, Н. Ю. Сотникова // Акушер. и гинекол.— 1998.— № 5.— С. 35–38.
4. Токова З. З., Фролова О. Г. Гестоз и материнская летальность // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2005.— № 3.— С. 52–55.
5. Диагностика и прогнозирование развития тяжелых форм гестоза у беременных / В. И. Краснополяский, Л. С. Логутова, В. А. Петрухин и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2006.— № 1.— С. 69–72.
6. Стрижаков А. Н., Игнатко И. В. Диагностическое и прогностическое значение исследования внутриплацентарного кровотока у беременных с гестозом //

- Акушер. и гинекол.— 1997.— № 2.— С. 13–19.
7. Салов И. А., Чеснокова Н. П., Глухова Т. Н. Закономерности развития системных обменных нарушений при гестозе // Рос. вестн. акушера-гинеколога.— 2002.— № 6.— С. 4–6.
 8. Ведение беременных группы риска по возникновению ОПГ-гестоза / В. А. Заболотнов, А. Н. Рыбалка, Р. Р. Закут, Н. Ю. Коршакова // Репродуктивное здоровье женщины.— 2004.— Т. 17, № 1.— С. 47–49.
 9. Вдовиченко Ю. П., Шкоба А. С. Перспективы применения Канефрона Н в акушерской практике // Здоровье женщины.— 2001.— № 4.— С. 10–12.
 10. Шифман Е. М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром.— Петрозаводск: Интел Тек, 2002.— 428 с.
 11. Блощинская И. А., Петричко Т. А., Давидович И. М. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе // Журн. акушер. и женских болезней.— 2003.— Т. ЛП, вып. 1.— С. 26–32.
 12. Гомазков О. А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов // Успехи физиол. наук.— 2000.— Т. 31, № 4.— С. 48–59.
 13. Зайнуллина М. С., Петрищев Н. Н. Эндотелиальная дисфункция и ее маркеры при гестозе // Журн. акушер. и женских болезней.— 1997.— № 3.— С. 18–22.
 14. Насонов Е. Л., Баранов А. А., Шилкина Н. П. Маркеры активации эндотелия (тромбомодулин, антиген фактора Виллебранда и ангиотензин-превращающий фермент): клиническое значение // Клини. медицина.— 1998.— № 11.— С. 4–10.
 15. Шмаков Р. Г., Сидельникова В. М. Гемостазиологические параметры в системе мать — плацента — плод // Проблемы беременности.— 2001.— № 3.— С. 9–13.
 16. Коваль С. Б., Коваленко Т. Н., Середенко М. М. Интратромбоцитарные изменения при беременности, осложненной опг-гестозом // Журн. акушер. и женских болезней.— 2003.— Т. ЛП, № 1.— С. 76–79.
 17. Коваль С. Б., Середенко М. М., Гончар О. О. Особливості патогенезу деяких клінічних аспектів полісимптомного пізнього гестозу вагітних // Експерім. та клін. фізіол. біохім.— 2001.— № 2.— С. 67–72.
 18. Плацентарные белки в диагностике и оценке эффективности иммуноцитотерапии у беременных с гестозом / В. И. Кулаков, С. И. Ходова, Л. Е. Мурашко и др. // Акушер. и гин.— 1999.— № 3.— С. 16–19.
 19. Літко О. П. Сучасні уявлення про етіопатогенез пізнього гестозу // Педіатр., акушер. та гінекол.— 1997.— № 3.— С. 92–94.
 20. Рогаткин С. О., Людковская Е. В., Володин Н. Н. Лечение детей, перенесших перинатальную гипоксию в периоде ранней неонатальной адаптации // Вопр. гинекол., акушер. и перинатол.— 2005.— Т. 4, № 3.— С. 37–42.
 21. Володин Н. Н., Рогаткин С. О., Турина О. И. Перспективы иммунологического определения нейроспецифических белков для диагностики перинатальных поражений ЦНС у новорожденных // Педиатрия.— 2001.— № 4.— С. 35–43.
 22. Турина О. И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук.— М., 1996.— 142 с.
 23. Перспективы применения иммуноферментного анализа нейроспецифических антигенов в перинатальной неврологии / С. О. Рогаткин, Д. В. Блинов, Н. Н. Володин и др. // Вопр. гинекол., акушер. и перинатол.— 2003.— Т. 2, № 4.— С. 8–13.
 24. Чехонин В. П., Дмитриева Т. Б., Жирков Ю. А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов.— М.: Медицина, 2000.— 415 с.
 25. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants / M. Blennow, K. Savman, P. Lives et al. // Acta Paediatr.— 2001.— Vol. 90.— P. 1171–1175.
 26. Kermer P., Klocker N., Bahr M. Neuronal death after brain injury (models, mechanisms, and therapeutic strategies in vivo) // Cell Tissue Res.— 1999.— Vol. 298.— P. 383–395.
 27. Early Biochemical Indicators of Hypoxic-Ischemic Encephalopathy after Birth Asphyxia / N. Nagdyman, W. Komen, H. Ko et al. // Pediatr. Res.— 2001.—

Vol. 49, № 4.— P. 502–506.

ПАТОГЕНЕЗ ПІЗНІХ ГЕСТОЗІВ ВАГІТНИХ

ПРЕМА КАРТІК

Експериментально показано, що ступінь тяжкості пізнього гестозу залежить від рівня вмісту нейроспецифічної енлази у крові вагітної жінки. Це може бути методом діагностики пізнього гестозу та дозволить більш якісно й своєчасно проводити адекватну, патогенетично обґрунтовану терапію.

Ключові слова: нейроспецифічна енлаза, пізній гестоз.

PATHOGENESIS OF PREECLAMPSIA

PREMA KARTICK

The obtained experimental data show that preeclampsia severity degree depends on blood serum neuron-specific enolase concentration in pregnant women. This can be used as an early method of preeclampsia diagnosis and therefore early treatment can be provided.