

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКЕ ПРЕГЕСТОЗА

Академик НАН Украины В.И. ГРИЩЕНКО, профессор О.П. ЛИПКО, Т.В. РУБИНСКАЯ, профессор Л.В. ПОТАПОВА, доцент И.Н. ЩЕРБИНА

Харьковский государственный медицинский университет

Показаны иммунологические и нейрогуморальные нарушения при позднем гестозе беременных и роль мелатонина в его развитии.

Поздний гестоз беременных на протяжении многих лет остается наиболее грозным осложнением гестационного процесса и в настоящее время является одной из основных причин невынашивания, мертворождения, кровотечения в III периоде родов и раннем послеродовом периоде [1].

Поздний гестоз — это патологическое состояние, синдром полиорганной функциональной недостаточности, который может осложнять беременность и характеризуется нарушениями деятельности сосудистой, нервной, эндокринной и иммунной систем, системы гемостаза, изменениями в функции почек, печени, плаценты, головного мозга, различными метаболическими изменениями адаптационных систем организма матери.

Многими научными коллективами проводятся исследования разных аспектов патогенеза, диагностики, терапии и профилактики гестозов. Но хотя и достигнуты определенные успехи в изучении этой патологии, она традиционно занимает 2–3-е место в структуре материнской смертности, а перинатальная смертность при этом заболевании колеблется от 10 до 30% [2, 3].

По данным литературы, частота поздних гестозов возросла с 7,5% в начале 70-х годов до 16–17% в 1998 г. [2, 4]. Увеличение частоты поздних гестозов объясняется неудовлетворительной экологической обстановкой, ухудшением социальных условий жизни, несбалансированным, а иногда и недостаточным питанием, а также повышением уровня экстрагенитальной заболеваемости и рядом других факторов, приводящих к значительному снижению активности физиологических адаптационных механизмов.

Патогенез этого заболевания до настоящего времени окончательно не выяснен. Предложено более 30 научно обоснованных теорий, объясняющих патогенез позднего гестоза: интоксикационная, почечная, эндокринная, плацентарная, аллергическая, адаптационная, кортиковисцеральная, иммунологическая, генетическая и многие другие. В каждой из них рассматриваются отдельные звенья сложной цепи патогенеза, что приводит к определенным трудностям при проведении профилактики и лечения позднего гестоза.

Возможности борьбы с данным осложнением беременности в основном зависят от разработки новых и усовершенствования существующих методов ранней диагностики и лечения. Клинические наблюдения указывают на то, что при современном уровне развития медицины поздний гестоз во время гестации вылечить невозможно, но адекватная и своевременная интенсивная терапия способна предотвратить переход его в более тяжелые формы, поэтому доклиническая диагностика позднего гестоза имеет важное практическое значение.

Для диагностики доклинической стадии позднего

гестоза используются физические, биохимические, иммунологические и гормональные методы.

В.Ф. Нагорная и Н.А. Зелинская определяли содержание эстрадиола и плацентарного лактогена (ПЛ) в периферической крови беременных. В их исследованиях отмечено изменение гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных из группы риска по возникновению позднего гестоза, уже начиная с 9–12 нед. У беременных с высоким риском развития позднего гестоза уровень ПЛ снижался на 69% по сравнению с контролем (женщины с физиологическим течением беременности) и составлял $26,4 \pm 1,6$ нмоль/л ($p < 0,001$); эстрадиола — на 41% ($16,4 \pm 0,7$ нмоль/л, $p < 0,001$), что свидетельствует о раннем формировании плацентарной недостаточности [5].

Известно также, что поздний гестоз беременных сопровождается нарушением взаимосвязи всех трех систем: антиоксидантной, серотонин-инсулин-кортизоловой и фетоплацентарной. Доказано, что нарушение гормонального гомеостаза происходит уже на стадии прегестоза и может быть ранним доклиническим критерием в диагностике позднего гестоза [6]. Так, известен способ ранней его диагностики на основе выявления нарушений в гормональном состоянии: повышения уровней серотонина и кортизола, снижения содержания в сыворотке крови инсулина, плацентарного лактогена и эстриола. При этом серотонин у женщин с неосложненной беременностью составляет $0,447 \pm 0,029$ мк М/л, тогда как у беременных с прегестозом его уровень повышается до $0,534 \pm 0,024$ мк М/л ($p < 0,05$). Содержание инсулина у здоровых беременных составляет $23,20 \pm 1,64$ мк МЕ/мл, у беременных с прегестозом — $18,70 \pm 1,41$ мк МЕ/мл ($p < 0,05$). Имеет место снижение содержания эстриола с $50,38 \pm 1,41$ мМ/л до $46,21 \pm 1,64$ мМ/л соответственно ($p < 0,05$). Уровень плацентарного лактогена находится в пределах $226,35 \pm 14,57$ мМ/л у женщин с физиологической беременностью и $178,87 \pm 12,20$ мМ/л — у беременных с прегестозом ($p < 0,05$) [6].

Заслуживает внимания также способ ранней диагностики позднего гестоза на основании повышения интенсивности процессов перекисного окисления липидов. У женщин с прегестозом повышается уровень диеновых конъюгатов в сыворотке крови — до $0,709 \pm 0,04$ усл.ед./мг лип. в сравнении с контрольной группой ($0,575 \pm 0,03$ усл.ед./мг лип., $p < 0,001$); малонового диальдегида — до $13,73 \pm 0,49$ мк М/л в сравнении с контрольной группой ($12,16 \pm 0,37$ мк М/л, $p < 0,05$); общих липидов — до $9,21 \pm 0,22$ г/л в сравнении с $8,62 \pm 0,25$ г/л контрольной группы ($p < 0,05$); снижается содержание каталазы — до $23,08 \pm 0,56$ мк ат/л в сравнении с контролем ($28,57 \pm 0,81$ мк ат/л, $p < 0,05$); витамина Е в сы-

воротке крови — до $21,13 \pm 0,41$ мк М/л по сравнению с контролем ($23,12 \pm 0,73$ мк М/л, $p < 0,05$); содержание витамина А в сыворотке крови — до $3,07 \pm 0,16$ мк М/л по сравнению с контролем ($3,62 \pm 0,3$ мк М/л, $p < 0,05$). Следовательно, поздний гестоз уже на доклинической его стадии сопровождается повышением процессов свободнорадикального окисления и снижением активности антиоксидантной защиты [6].

Большой арсенал существующих методов диагностики прегестоза на сегодняшний день не удовлетворяет практических врачей, так как определение большого количества показателей вызывает ряд технических трудностей и многие из них не являются достаточно информативными, поскольку могут изменяться при ряде других патологических состояний. Все это затрудняет интерпретацию различных критериев доклинической диагностики позднего гестоза и проведение адекватных лечебных мероприятий.

Только некоторые теории (иммунологическая и нейрогуморальная) способны связать в единый патофизиологический механизм все процессы, которые наблюдаются при позднем гестозе [7].

Главными медиаторами, осуществляющими связь между нервной и иммунной системами, являются регуляторные пептиды, среди которых ведущая роль отводится мелатонину, открытому Ароном Лернером в 1958 г. [цит. по 8].

Мелатонин (индол-N-ацетил-5-метилкситриптамин) — это нейрогормон, регулирующий иммунные, нейроэндокринные и прочие функции организма [8]. Продукция его в организме человека включает центральное звено (мелатонинпродуцирующие клетки, размещенные в пинеальной железе и системе зрения — сетчатке и гардериановой железе) и периферическое звено, которое вырабатывает экстрапинеальный мелатонин — мелатонинпродуцирующие клетки, расположенные в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), дыхательных путях, поджелудочной железе, надпочечниках, щитовидной железе, тимусе, мозжечке, мочеполовой системе, плаценте и других органах. Кроме того, в последние годы обнаружен активный синтез мелатонина в неэндокринных клетках: тучных клетках, естественных киллерах, эозинофильных лейкоцитах, тромбоцитах, эндотелиоцитах и ретикулоэпителиоцитах тимуса [9, 10].

Гормон эпифиза мелатонин попадает в спинномозговую жидкость, затем в общий кровоток. Транспортной формой для мелатонина является сывороточный альбумин. Высокая липофильность мелатонина обеспечивает его быстрое проникновение через мембраны в другие биологические среды [1]. Концентрируясь в гипоталамусе и среднем мозге, мелатонин угнетает секрецию гипоталамических гормонов [11].

Таким образом, благодаря широкому спектру биологической активности мелатонина, наличию большого количества мелатонинпродуцирующих клеток в ЖКТ и других органах данный гормон играет ключевую роль, действуя в локальной координации клеточной функции и межклеточных связей в норме и при патологии, выступая в качестве паракриной сигнальной молекулы [12]. Поэтому изучение влияния мелатонина на нейроэндокринные и иммунологические изменения, происходящие в организме беременной женщины при позднем гестозе, представляет большой научный интерес.

Установлено, что мелатонин ингибирует выработку адренокортикотропного гормона, который, по существующим данным, является основным гормоном стресса. Еще в 1987 г. Г.А. Паллади указывал на повышенное содержание адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови беременных с поздним гестозом по сравнению с неосложненной беременностью. Эти выводы, касающиеся АКТГ, были подтверждены В.Г. Карпенко [13]. Итак, стрессовые состояния вызывают повышение уровня серотонина и снижение синтеза мелатонина. В.Г. Карпенко (2001) доказал наличие низкой экскреции мелатонина с мочой у беременных с поздним гестозом [13].

Снижение уровня мелатонина во время стресса приводит к повышению АКТГ, который, в свою очередь, действует на надпочечники, повышает выработку глюкокортикоидов [14]. Кроме того, происходит раздражение секреторных нейронов надпочечников с последующим повышением выработки в них адреналина и норадреналина, которое вызывает сокращение мышц, повышение периферического сосудистого сопротивления, а следовательно, приводит к повышению систолического и диастолического артериального давления [14].

Под действием АКТГ происходит также повышение секреции альдостерона, который, в свою очередь, активирует в клетках почечного эпителия синтез ферментов, повышающих активность натриевого насоса, и приводит к увеличению реабсорбции натрия и хлора в почечных канальцах и, как следствие, к повышению уровня натрия в крови [14]. Вместе с тем снижается реабсорбция ионов калия в почечных канальцах и уменьшается его содержание в организме. Повышение концентрации натрия в крови и тканевой жидкости влечет за собой увеличение осмотического давления, которое сопровождается задержкой воды в организме и приводит к возникновению отеков и повышению артериального давления — характерных симптомов позднего гестоза [14]. Кроме того, существуют данные, которые указывают на влияние мелатонина на секрецию предсердного и натрийуретического факторов, также отвечающих за суточные колебания артериального давления [15].

Основной синтез мелатонина осуществляется ночью [16]. На этом, возможно, и основывается давно известный предложенный профессором В.В. Строгановым принцип лечения беременных с поздними гестозами: размещение таких беременных в затемненном помещении, что способствует усилению выработки мелатонина и снижению АКТГ.

Установлено, что секреция мелатонина не только колеблется на протяжении суток, но и зависит от времени года: максимальная продукция его наблюдается зимой, минимальная — весной [14]. Этим фактом, вероятно, можно объяснить обострение и высокий процент заболеваний поздним гестозом именно весной [17, 18].

Мелатонин стимулирует иммунную систему. Активность Т- и В-иммунных клеток повышается на протяжении суток параллельно с возрастанием концентрации мелатонина в крови [16]. Доказано, что мелатонин принимает участие в регуляции функции тимуса и щитовидной железы, повышая активность различных популяций Т-лимфоцитов и макрофагов [19]. А поскольку известно, что во время позднего гестоза

снижается общее количество Т- и В-лимфоцитов, появляется диспропорция между хелперами и супрессорами [7], можно предположить, что в этих процессах не последнюю роль играет и мелатонин.

Большая часть информации, касающейся биосинтеза, метаболизма и физиологических эффектов мелатонина, является результатом эксперимента, однако уже сейчас имеются убедительные данные, которые указывают на участие данного гормона в развитии различных патофизиологических процессов в организме [20]. Определена связь экскреции мелатонина с фазами менструального цикла, изучено влияние мелатонина на выработку гонадотропинов, вазопрессина и окситоцина, которые обеспечивают нормальное течение беременности, родов и послеродового периода [21].

Рассматривая поздний гестоз как срыв механизмов адаптации организма, нельзя не обратить внимание на мелатонин, который выступает в роли эндогенного адаптогена и является регулятором биологических ритмов, влияет на гомеостаз [21].

В монографии В.И. Грищенко [21] было показано,

что именно мелатонину принадлежит ведущая роль в регуляции нормального течения беременности и родов. Доказано, что к концу беременности содержание мелатонина в организме резко снижается. Экскреция его с мочой у женщин с угрожающими абортными или угрожающими преждевременными родами оказалась достоверно ($p < 0,001$) сниженной на всем протяжении беременности по сравнению со здоровыми беременными [21], причем в большинстве случаев причиной угрозы прерывания беременности являлся поздний гестоз [7].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что мелатонин, являясь одним из главных медиаторов между нервной, эндокринной и иммунологической системами, выступает в качестве паракринного регулятора и может влиять на развитие позднего гестоза. Исследования влияния мелатонина на различные патофизиологические процессы, происходящие в организме беременной, помогут изучить новые аспекты патогенеза позднего гестоза, а следовательно, открыть новые направления в лечении и профилактике данной патологии.

Л и т е р а т у р а

1. Выявление риска возникновения поздних гестозов / К.В. Воронин, Г.М. Борец, О.Ю. Писанко и др. // Педиатр., акуш. и гинекол.— 1990.— № 2.— С. 57–58.
2. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике.— С.Пб.: Наука, 1993.— 284 с.
3. Кулаков В.И., Мурашка Л.Э. Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестоза // Акуш. и гинекол.— 1998.— № 5.— С. 3–6.
4. Дроздова Т.А., Пухальская Л.Р. Современные аспекты позднего гестоза и оперативного родоразрешения // Сб. науч. работ Ассоциации акушеров-гинекологов Украины.— Симферополь, 1998.
5. Нагорная В.Ф., Зелинская Н.А. Ранняя профилактика ОНПГ — гестоза у беременных из группы риска с предвденной патологией спиральных артерий // Педиатр., акуш. и гинекол.— 2000.— № 4.— С. 74–76.
6. Ганжий И.Ю. Участие системы ПОЛ-АО, серотонин-инсулин-кортизол и плацентарной в формировании механизмов адаптации у беременных из группы риска относительно возникновения позднего гестоза // Там же.— 1997.— № 3.— С. 62–63.
7. Липко О.П. Місце та роль імунної системи в патогенезі пізнього гестозу та вплив на неї з метою терапії: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Харків, 1997.— 35 с.
8. Регуляция антиоксидантного гомеостаза и системы детоксикации организма гормоном мелатонином. Роль мелатонинзависимых рецепторов в реализации этой функции / И.Ф. Беленичев, Ю.И. Губский, Э.Л. Левицкий и др.— ЗГМУ, 2002.— С. 3–14.
9. Райхлин Н.Т., Кветной И.М. Диффузная эндокринная система (APUD-система).— М.: Медицина, 1992.— С. 15–27.
10. Осадчук М.А., Киричук В.Ф., Кветной И.М. Диффузная нейроэндокринная система: общебиологические и гастроэнтерологические аспекты.— Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 1996.— 128 с.
11. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А. Гистология.— М.: Медицина, 1999.— 744 с.
12. Влияние мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей / В.Н. Анисимов, Н.Ю. Заварзина, М.А. Забежинский и др. // М.: Вопр. онкол.— 2000.— Т. 46, № 3.— С. 311–319.
13. Карпенко В.Г. Исследование адренотропного гормона и мелатонина у беременных с преэклампсией и анемией // Пробл. мед.— 2001.— № 3–4.— С. 16–17.
14. Sandyk R., Averbuch G.T. The relationship between melatonin secretion and serum cholesterol in patients with multiple sclerosis/ Int. J. Neurosci.— 1994.— Vol. 76.— P. 81–86.
15. Анисимов В.Н. Продолжительность жизни и развитие новообразований // Клини. геронтол.— 1996.— № 2.— С. 3–8.
16. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland.— London, 1994.— 331 p.
17. Attar-Lesty D., Lesyr A. Seasonal affective disorders // Presse med.— 1990.— Vol. 19.— P. 465–470.
18. Lescowit T.E. Seasonal affective disorders: a consideration of the role of the pineal gland // Med. Hypothes.— 1990.— Vol. 33.— P. 155–158.
19. Хунданов Л., Гладков А. Мелатонин — универсальный регулятор жизнедеятельности // Мед. газета.— 1997.— № 29.— С. 3.
20. Арендт Дж. Чудо или миф? (Исследования мелатонина): Пер. с англ. // Новости эндокринологии.— 1999.— № 4.— С. 33–35.
21. Грищенко В.И. Роль эпифиза в физиологии и патологии женской половой системы.— Харьков: Высшая школа, 1979.— С. 99–135.

Поступила 02.04.2004

NEW APPROACHES TO PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF PREGESTOSIS

V.I. Grischenko, O.P. Lipko, T.V. Rubinskaya, L.V. Potapova, I.N. Scherbina

S u m m a r y

Immune and neurohumoral disorders in late gestosis and the role of melatonin in its development are shown.