

**Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая**

# **ГЕСТОЗ: ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА**



**Москва  
«МЕДпресс-информ»  
2008**

УДК 618.3-06

ББК 57.16

А36

*Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.*

*Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.*

*Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.*

### **Айламазян Э.К.**

А36 Гестоз: теория и практика / Э.К.Айламазян, Е.В.Мозговая. — М. : МЕДпресс-информ, 2008. — 272 с. : ил.

ISBN 5-98322-416-6

В книге отражены результаты многолетних исследований проблемы гестоза коллективом сотрудников НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН — как в клинических подразделениях (дородовых, родильном и послеродовом), так и в многочисленных лабораториях института (биохимии, пренатальной диагностики, патоморфологии, иммунологии, патофизиологии плода); при участии кафедр акушерства и гинекологии и патофизиологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

В книге приведены современные теоретические представления об этиологии, патогенезе, патоморфологии гестоза на основе обобщения данных мировой литературы и результатов собственных исследований.

На базе теоретических представлений обоснованы патогенетическая терапия и профилактика гестоза.

Книга предназначена как для практических врачей — акушеров-гинекологов, анестезиологов, кардиологов, неонатологов, так и для научных сотрудников, аспирантов, клинических ординаторов и учащихся старших курсов медицинских и биологических вузов.

УДК 618.3-06

ББК 57.16

ISBN 5-98322-416-6

© Айламазян Э.К., Мозговая Е.В., 2008

© Оформление, оригинал-макет.

Издательство «МЕДпресс-информ», 2008

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

---

Список сокращений .....	5
<b>Глава I.</b> Актуальность проблемы гестоза. Классификация гестоза .....	7
<b>Глава II.</b> Современные представления об этиологии гестоза .....	14
Материнский фактор в этиологии и патогенезе гестоза .....	25
Рекомендуемая литература .....	30
<b>Глава III.</b> Современные представления о патогенезе гестоза .....	40
Морфология эндотелиального барьера .....	41
Функции эндотелия .....	42
Маркеры эндотелиальной дисфункции .....	44
Медиаторы эндотелиальной дисфункции .....	59
Ренин-ангиотензиновая система и эндогенный дигоксिनоподобный фактор (ЭДФ) в патогенезе гестоза .....	66
Морфологические изменения в системах и органах .....	69
Морфологические изменения в плаценте .....	72
Рекомендуемая литература .....	76
<b>Глава IV.</b> Наследственная предрасположенность к гестозу .....	95
Семейный анамнез .....	95
Генетическая предрасположенность к иммунной дезадаптации .....	96
Ассоциации генов, предрасполагающих к гестозу .....	97
Гены-кандидаты, вовлеченные в тромбофилические осложнения .....	98
Генетическая предрасположенность к дисфункции эндотелия .....	100
Рекомендуемая литература .....	107
<b>Глава V.</b> Клинические особенности течения различных форм гестоза ....	115
Основные клинические симптомы .....	115
Показатели тромбогенного потенциала .....	122
Состояние гемодинамики в функциональной системе мать—плацента—плод .....	123
Показатели центральной гемодинамики .....	126
Критические формы гестоза .....	129
Исходы родов для матери и плода .....	132
Особенности послеродового периода .....	133
<b>Глава VI.</b> Современные принципы медикаментозной терапии гестоза ...	139
Лечебно-охранительный режим .....	140

Магнезиальная терапия . . . . .	142
Коррекция гиповолемии . . . . .	144
Растворы гидроксипропилированного крахмала . . . . .	146
Гипотензивная терапия. Устранение сосудистого спазма . . . . .	150
Современные гипотензивные средства . . . . .	152
Увеличение почечного кровотока и стимуляция диуреза . . . . .	159
Профилактика и лечение гипоксии плода . . . . .	159
Антиоксидантная терапия . . . . .	162
Деагрегантная терапия . . . . .	166
Антикоагулянтная терапия нефракционированным гепарином . . . . .	169
Антикоагулянтная терапия низкомолекулярными гепаринами . . . . .	173
Заместительная терапия донаторами оксида азота . . . . .	182
Компенсация фоновых заболеваний при сочетанном гестозе . . . . .	188
<b>Глава VII. Определение тактики ведения беременности, осложненной гестозом . . . . .</b>	<b>192</b>
Выбор способа и времени родоразрешения . . . . .	192
Методы подготовки родовых путей . . . . .	195
Методы анестезиологического пособия . . . . .	201
Показания для оперативного родоразрешения . . . . .	202
Послеродовая реабилитация родильниц . . . . .	203
<b>Глава VIII. Современные методы профилактики гестоза . . . . .</b>	<b>207</b>
Профилактика/коррекция микронутриентного дефицита . . . . .	210
Профилактика/коррекция гипергомоцистеинемии . . . . .	215
Коррекция простаглицлин-тромбоксанового соотношения . . . . .	219
Гормональная поддержка процесса плацентации . . . . .	226
Антиоксиданты . . . . .	229
Иммуномодуляторы . . . . .	235
Деагреганты . . . . .	240
Антикоагулянты . . . . .	241
Рекомендуемая литература . . . . .	246

---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

---

- APC – активированный протеин C  
eNOS – эндотелиальная NO-синтаза  
FFA – свободные жирные кислоты  
GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
GP – гликопротеид  
GST – глутатион-S-трансфераза  
HLA – человеческие лейкоцитарные антигены  
ICAM – межклеточные адгезивные молекулы  
IFN – интерферон  
IL – интерлейкин  
MHC – главный комплекс генов гистосовместимости  
MTHFR – метилентетрагидрофолатредуктаза  
NADF – никотинадениндинуклеотид  
NK – естественный киллер  
NO – оксид азота  
PAI-1 – ингибитор тканевого активатора плазминогена-1  
PG – простагландин  
PGI<sub>2</sub> – простаглицлин  
TFPI (LACI) – ингибитор комплекса тканевого фактора  
TGF – трансформирующий фактор роста  
TM – тромбомодулин  
TM-PC-EPCR – тромбомодулин-протеин C-эндотелиальный рецептор протеина C  
TNF $\alpha$  – фактор некроза опухоли  $\alpha$   
t-PA – тканевой активатор плазминогена  
TXA<sub>2</sub> – тромбоксан A<sub>2</sub>  
 $\omega$ -3 ПНЖК –  $\omega$ -3 полиненасыщенные жирные кислоты  
AG – артериальная гипертензия  
АДФ – аденозиндифосфат  
АЛТ – аланинаминотрансфераза  
АК – арахидоновая кислота  
АОС – антиоксидантная система  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
АСТ – аспартатаминотрансфераза  
АТIII – антитромбин III  
АТФ – аденозинтрифосфат  
АФА – антифосфолипидные антитела  
АФС – антифосфолипидный синдром  
ВСД – вегетососудистая дистония  
ГАГ – гликозаминогликан

- ГБ – гипертоническая болезнь  
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
ГМК – гладкомышечные клетки  
ГЭК – гидроксипропилированный крахмал  
Да – дальтон  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
ДГК – докозагексаеновая кислота  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИЗСД – инсулинзависимый сахарный диабет  
КИТ – коэффициент интегральной тоничности  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛЕ – липосемическая единица  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛПС – липополисахариды  
МОК – минутный объем крови  
мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота  
НМГ – низкомолекулярные гепарины  
НФГ – нефракционированный гепарин  
ОЖГБ – острый жировой гепатоз беременных  
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление  
ОСВ – объемная скорость выброса (крови)  
ОЩФ – общая щелочная фосфатаза  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПОЛ – перекисное окисление липидов  
ПТИ – протромбиновый индекс  
ПЩФ – плацентарная щелочная фосфатаза  
САД – систолическое артериальное давление  
СД – сахарный диабет  
СДО КСК – систолиадиастолическое отношение кривых скоростей кровотока  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СЗРП – синдром задержки развития плода  
СИ – сердечный индекс  
СМАД – суточное мониторирование артериального давления  
СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста  
ТГ – триглицериды  
ТТГ – тиреотропный гормон  
ТФ – тканевой фактор  
УИ – ударный индекс  
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия  
ФВ – фактор Виллебранда  
ХС – холестерин  
ЦГД – центральная гемодинамика  
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
ЭДФ – эндогенный дигоксиподобный фактор  
ЭТ – эндотелин

---

## Глава I. АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ГЕСТОЗА. КЛАССИФИКАЦИЯ ГЕСТОЗА

---

Гестоз – это осложнение беременности, в основе которого лежат расстройства общего кровообращения. Он развивается после 20-й недели беременности и характеризуется полиорганной функциональной недостаточностью.

Гестоз беременных – не самостоятельное заболевание, это синдром, обусловленный невозможностью адаптационных систем организма матери адекватно обеспечить потребности развивающегося плода. Реализуется это несоответствие через различную степень выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты.

Гестоз представляет собой прогрессирующее заболевание с различными клиническими проявлениями и разным темпом их нарастания. Из всех характерных признаков данного синдрома классической клинической триадой симптомов является гипертензия, протеинурия, отечность (чрезмерная прибавка в весе).

Гестоз встречается у 6–8% беременных в развитых странах и превышает 20% в развивающихся. В России, несмотря на наблюдающееся в последнее десятилетие снижение абсолютного числа родов, частота гестоза из года в год увеличивается и достигает 16–21%. До настоящего времени гестоз остается одним из самых тяжелых осложнений беременности. По данным отечественных авторов, гестоз занимает 3-е место в структуре летальности беременных, на его долю приходится 15–25% случаев материнской смертности. Преждевременные роды при гестозе имеют место в 20–30% случаев, перинатальная заболеваемость составляет 560‰, а перинатальная смертность в 3–4 раза превышает популяционную, достигая 12%.

Несмотря на многолетние и многочисленные исследования, на сегодняшний день в проблеме гестоза остается много «белых пятен».

Для клинициста акушера-гинеколога очень важно представлять механизм развития гестоза, поскольку только точные знания о патогенезе могут способствовать эффективной профилактике развития и прогрессирования заболевания. Тем не менее, самым главным должно быть понимание, что независимо от причины развития гестоза результат – грозное осложнение беременности. Любая форма гестоза может быть очень коварной, быстро прогрессировать и даже при неяркой выраженности одного или двух симптомов приводить к развитию осложнений, угрожающих жизни матери и плода. Поэтому диагноз гестоза должен быть главным при наличии его симптомов,

а сопутствующие заболевания — дополнять общую картину гестоза. Диагноз гестоза правомочен, если имеются в наличии хотя бы два из основных симптомов этого осложнения беременности.

В последнее десятилетие в некоторых регионах России предпринимались попытки пересмотреть классификацию гестоза. В первую очередь это было связано с желанием привести нозологические формы гестоза к общему знаменателю с таковыми в англоязычных странах. Тем не менее, термин «преэклампсия легкой степени» представляет собой в свете классического русского акушерства бессмыслицу, поскольку преэклампсия как стадия гестоза с наличием судорожной готовности является очень тяжелым осложнением. Другой ошибкой, на наш взгляд, является попытка целиком и полностью принять взгляд кардиологов, представляющих артериальную гипертензию основой для трактования тяжести состояния беременной.

### **Классификация гестозов**

Существует множество классификаций, в которых первоосновой является гипертензивный симптом при беременности. Приводим наиболее распространенные из них.

#### ***Классификация International Society for Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP), 1986***

- A. Гестационная гипертензия и/или протеинурия:
  - гестационная гипертензия (без протеинурии);
  - гестационная протеинурия (без гипертензии);
  - гестационная протеинурическая гипертензия (преэклампсия).
- B. Хроническая гипертензия или хроническое заболевание почек. При выявлении гипертензии или протеинурии до 20 нед. беременности в отсутствие трофобластической болезни:
  - хроническая гипертензия (без протеинурии);
  - хроническое заболевание почек (протеинурия и гипертензия);
  - хроническая гипертензия с присоединившейся преэклампсией (хроническая гипертензия с присоединением протеинурии после 20 нед. беременности).
- C. Неклассифицируемая гипертензия и/или протеинурия. Выявлены впервые при сроке беременности более 20 нед.:
  - неклассифицируемая гипертензия (без протеинурии);
  - неклассифицируемая протеинурия (без гипертензии);
  - неклассифицируемая протеинурическая гипертензия (преэклампсия).

При сохранении протеинурии и/или гипертензии после родов эти заключения могут трансформироваться в заключения рубрики B; при разрешении протеинурии и/или гипертензии после родов — в заключения рубрики A.

- D. Эклампсия.



**Классификация National Institutes of Health Working Party (NIHWP), 1990**

- A. Хроническая гипертония
- B. Преэклампсия-эклампсия
- C. Хроническая гипертония с навязанной преэклампсией
- D. Транзиторная гипертония

**Классификация American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), 1990/Классификация Canadian Hypertension Society Consensus Conference (CHSCC), 1997 (классификации очень близки). Добавления из классификации CHSCC выделены курсивом и знаком\***

- A. Хроническая гипертония — зарегистрированная до беременности или в течение первых 20 недель беременности и сохраняющаяся обычно >42 дней после родов (предшествующая гипертония)\*.

B. Преэклампсия — гипертония, выявленная после 20 нед. беременности с протеинурией (>0,3 г/сут. или >2+ при качественном методе определения с помощью полосок), обычно разрешающаяся в течение 42 дней после родов (*гестационная гипертония с протеинурией*)\*. Гипертония после 20 нед. беременности без протеинурии обозначается как транзиторная гипертония или гипертония, индуцированная беременностью (*непротеинурическая гестационная гипертония*)\*.

C. Хроническая гипертония с навязанной преэклампсией (*предшествующая гипертония с навязанной гестационной гипертонией и протеинурией*)\*.

D. Неклассифицируемая гипертония, которая должна быть переоценена через 42 дня после родов для отнесения к одной из трех вышеперечисленных рубрик классификации\*.

**Классификация Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP), 1993**

- Преэклампсия определяется как гипертония, развившаяся после 20 нед. беременности у пациенток без анамнеза артериальной гипертензии (АГ) и заболевания почек. Выделяют следующие степени тяжести преэклампсии:
  - легкая — АГ с или без гиперурикемии;
  - тяжелая.
- САД >170 мм рт.ст. и/или ДАД >110 мм рт.ст. или
- Проявления органной дисфункции у матери в виде гемолиза или тромбоцитопении <150·10<sup>6</sup>/л, или протеинурия >0,3 г/сут. или >2+ при исследовании мочи тест-полосками, или повышение уровня креатинина, или повышение печеночных трансаминаз с/без болевого синдрома в эпигастрии или в верхнем правом квадранте живота, или неврологическая симптоматика с нарушением зрения, интенсивной головной болью с гиперрефлексией, или гиперрефлексия с устойчивыми клоническими судорогами.

- Навязанная преэклампсия – развитие протеинурии или гиперурикемии после 20 нед. беременности на фоне хронической гипертонии (различной степени тяжести).

Предлагаемая отечественными кардиологами классификация является модификацией классификации Рабочей группы по высокому артериальному давлению при беременности Национального института здоровья США, Национального института сердца, легких и крови США, 2000:

- Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ)
- Гестоз/преэклампсия/эклампсия (Г/ПЭ/Э)
- Гестоз, «наложившийся» на хроническую гипертензию
- Гестационная артериальная гипертензия:

1. Преходящая гипертензия беременных – не появилась протеинурия к моменту родов и АД возвращается к норме через 12 нед. после родов (ретроспективный диагноз).

2. Хроническая артериальная гипертензия – сохраняется подъем АД через 12 нед. после родов (ретроспективный диагноз).

В акушерстве гипертензия в первую очередь является одним из триады симптомов гестоза. По многочисленным клиническим данным различных авторов (в том числе по многолетним клиническим отчетам в НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург), в России практически не встречается моносимптомная артериальная гипертензия при беременности. Как правило, помимо повышенного АД, у беременных наблюдаются отеки в той или иной степени выраженности (минимально – повышенная прибавка массы тела) и реже – протеинурия. Еще раз хочется подчеркнуть, что, согласно канонам отечественного акушерства, наличие у беременной хотя бы двух симптомов из триады ОПГ (отеки, протеинурия, гипертензия) в первую очередь трактуется как гестоз, а потом уже идет уточнение, на фоне какой соматической патологии он развился. Крайне редко такие экстрагенитальные заболевания, как ХАГ и сахарный диабет (СД) (особенно I типа), протекают без присоединения гестоза. Поэтому в отечественной современной классификации, принятой в 2005 г. на форуме «Мать и дитя» и согласующейся с Международной классификацией болезней (МКБ) X пересмотра, гестоз на фоне экстрагенитальной патологии считается сочетанным, при впервые появившихся симптомах – чистым.

В настоящее время общепринято, что наличие отеков в качестве единственного симптома, как правило, не является гестозом. Однако это состояние уже требует пристального внимания лечащего врача, поскольку у большей части акушерских пациентов отеки могут появляться как преклиническая стадия гестоза. При этом мы считаем категорически невозможным исключить отеки из диагностических критериев гестоза; более того, распространенные отеки (анасарка) являются критерием тяжелого гестоза.

Последняя российская классификация гестоза максимально удовлетворяет современным представлениям о проблеме гестоза. Еще раз хочется подчеркнуть, что гестоз — это системный патологический процесс, характеризующийся нарушением кровообращения *во всех* системах и органах, а не только в сердечно-сосудистой системе.

Российская классификация, принятая на Всероссийском форуме акушеров-гинекологов «Мать и дитя» в 2005 г., полностью сохраняет дух и смысл ранее существовавшей отечественной классификации. При этом исключен термин «нефропатия», который не отражает полностью все современные представления о патологических процессах, происходящих при гестозе. Снижены пороговые значения основных показателей, определяющих тяжесть гестоза, с целью максимального соответствия степени тяжести гестоза и предпринимаемой тактики ведения беременной.

Главным критерием оценки тяжести позднего гестоза должна быть длительность его течения (начавшийся, развившийся, прогрессирующий с отсчетом от начального срока беременности, при котором появились первые достоверные признаки). Необходимо оценить характер и тяжесть фоновой патологии, которая сама по себе может явиться абсолютным противопоказанием к беременности (тяжелая артериальная гипертензия и симптоматическая гипотония, недостаточность кровообращения, органная недостаточность: почечная, печеночная, легочная и др.). К достоверным признакам позднего гестоза следует отнести наличие во второй половине беременности основных клинических симптомов: протеинурия, гипертензия, отеки и их сочетаний с учетом возможного преобладания одного над другим.

### **Классификация гестоза (2005 г., форум «Мать и дитя»)**

По клинической форме:

**Чистый** — развивается у соматически неотягощенных пациенток.

**Сочетанный** — возникает на фоне артериальной гипертензии, заболеваний почек, печени, нейроэндокринной системы и др.

**Неклассифицированный** — отсутствие достаточной информации для диагноза.

По степени тяжести:

**Легкой степени** — длительность течения 1–2 нед. Требуется лечение.

**Средней тяжести** — длительность течения 3–4 нед. Необходимо лечение и решение вопроса о возможности пролонгирования беременности.

**Тяжелой степени** (прогрессирующий) — длительность течения более 4 нед. Требуется быстрого и бережного родоразрешения.

**Преэклампсия** (наличие неврологической симптоматики) — критическое состояние, требующее проведения неотложных мероприятий с немедленной госпитализацией и родоразрешением.

Таблица 1

**Определение степени тяжести гестоза**

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	нет	на голенях или патологическая прибавка в весе	на голенях и передней брюшной стенке	генерализованные
Протеинурия (белок в г/л)	нет	от 0,033 до 0,132	от 0,132 до 1,0	1,0 и более
САД (мм рт.ст.)	ниже 130	от 130 до 150	от 150 до 170	170 и выше
ДАД (мм рт.ст.)	до 85	от 85 до 90	от 90 до 110	110 и выше
Срок беременности, при котором впервые диагностирован гестоз	нет	36–40 нед.	30–35 нед.	24–30 нед.
Гипотрофия плода	нет	нет	отставание в развитии на 1–2 нед.	отставание в развитии на 3 нед. и более
Фоновые заболевания	нет	проявление заболевания до беременности	проявление заболевания во время беременности	проявление заболевания до и во время беременности

**Эклампсия:**

- *Судорожная:*
  - почечная (анурия);
  - печеночная (гепатопатия);
  - мозговая (эцефалопатия).
- *Бессудорожная* (эклампсическая кома) – требует реанимационных мероприятий, немедленной госпитализации, родоразрешения.

Параметры, предложенные для оценки степени тяжести гестоза в модификации акад. РАМН Г.М.Савельевой, представлены в таблице 1.

*Степень тяжести гестоза (индекс):*

до 7 баллов – легкая форма гестоза;

8–11 баллов – гестоз средней тяжести;

12 и более – тяжелая форма гестоза.

Отечественная классификация адекватно сочетается с МКБ X, как представлено в таблице 2.

Таблица 2

**Соотношение МКБ X пересмотра и отечественной классификации**

МКБ X	По Г.М.Савельевой
010–016 ОТЕКИ, ПРОТЕИНУРИЯ И ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ 010 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период 010.0 Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период 010.1 Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период 010.2 Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период 010.3 Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период 010.4 Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период 010.9 Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период, неуточненная 011 Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией	Сочетанный гестоз
012 Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии 012.0 Вызванные беременностью отеки 012.1 Вызванная беременностью протеинурия 012.2 Вызванные беременностью отеки с протеинурией 013 Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии 014 Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией 014.0 Преэклампсия [нефропатия] средней тяжести	Чистый гестоз 3 степеней тяжести
014.1 Тяжелая преэклампсия 014.9 Преэклампсия [нефропатия] неуточненная	Преэклампсия
015 Эклампсия 015.0 Эклампсия во время беременности 015.1 Эклампсия в родах 015.2 Эклампсия в послеродовом периоде 015.9 Эклампсия неуточненная по срокам 016 Гипертензия у матери неуточненная	Эклампсия

---

## Глава II. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ ГЕСТОЗА

---

Ни один раздел патологического акушерства не изучали и не изучают с такой настойчивостью, с таким широким применением новейших клинических, лабораторных и экспериментальных методов исследования, как гестоз.

Существует множество теорий этиологии и патогенеза этого осложнения беременности и родов, список которых пополняется чуть ли не ежегодно. Большинство из них представляет интерес только с исторической точки зрения, поскольку отражает общие представления, характерные для различных этапов медицины, или этапы развития биохимических или биофизических технологий.

По современным представлениям, гестоз является мультифакторальным заболеванием, пусковым механизмом в развитии которого является эндотелиальная дисфункция. Однако до сих пор не существует единого мнения о том, как и почему при гестозе происходит повреждение функции эндотелиальных клеток. Очевидно, что существует несколько различных причин возникновения этого заболевания в пределах общего синдрома гестоза.

### **Плацентарный фактор в этиологии гестоза**

Очевидно, что плацента играет главную роль в развитии гестоза. Гестоз развивается после того, как начинает функционировать плацента. Основные его проявления могут быть охарактеризованы как «гиперплацентоз», и они схожи с таковыми при пузырьном заносе, отечном синдроме плода, триплоидии. Ведущая роль плаценты в развитии гестоза подтверждается гистологически: при гестозе клетки трофобласта могут быть обнаружены в материнском кровообращении; ткань трофобласта была найдена в легких женщин, умерших от эклампсии. Отмечено, что микроворсинки мембран синцитиотрофобласта, выделенные из плацент беременных с гестозом, ингибируют пролиферацию культуры эндотелиальных клеток *in vitro*. При гестозе, а также и при беременности с хромосомной патологией плода было выявлено повышение концентрации внеклеточной ДНК в материнской плазме. Обнаружена взаимосвязь увеличенного накопления циркулирующей эмбриональной ДНК и внеклеточной материнской ДНК с тяжестью гестоза.

В настоящее время объектами широкого исследования являются 4 основные гипотезы механизма воздействия плаценты на развитие эндотелиальной дисфункции, и, скорее всего, они не исключают друг

друга, а играют совместную роль в развитии гестоза: плацентарная ишемия, иммунная дезадаптация, липопротеины низкой плотности, оксидативный стресс.

**Плацентарная ишемия.** Согласно этой теории, гестоз — это плацентарная болезнь, имеющая 2 стадии. Первая стадия — это процесс, который затрагивает спиральные артерии и приводит к недостаточному кровоснабжению плаценты. Неполная инвазия трофобласта в спиральные артерии матери, изменение секреции гуморальных факторов приводят к недостаточной перфузии плаценты, а затем и к плацентарной ишемии.

Успех беременности во многом зависит от *адекватной имплантации*, трансформации спиральных артерий (в результате инвазии трофобласта) и плацентации с установлением полноценного кровотока в системе мать—плацента—плод, которые нарушаются при тенденции к тромбозу и в случае генетических тромбофилий.

После оплодотворения зигота активно делится, на 6-й день после овуляции происходит первый контакт образовавшейся бластоцисты с эпителием матки, на 7-й день начинаются прикрепление и инвазия. Между 10-м и 13-м днями после овуляции между пролиферирующими клетками трофобласта начинают образовываться лакуны, которые в дальнейшем будут увеличиваться, сливаться и преобразовываться в межворсинчатое пространство плаценты. Именно с этого момента начинается активный контакт с плазмой матери, а значит, и с циркулирующими антифосфолипидными антителами (АФА).

В процессе подготовки к имплантации под влиянием прогестерона в эндометрии происходит повышение содержания ингибитора активатора плазминогена-1 (РАI-1), тканевого фактора (ТF) и снижение активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типов (t-РА и u-РА), металлопротеиназ матрикса и вазоконстриктора эндотелина-1. Эти механизмы регуляции гемостаза, фибринолиза, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого тонуса предотвращают образование геморрагий при инвазии трофобласта.

Эмбрион также синтезирует t-РА и u-РА и протеазы, которые необходимы для разрушения экстрацеллюлярного матрикса в процессе имплантации. Их синтез ингибируется хорионическим гонадотропином. Клетки эндометрия не фагоцитируются и не разрушаются, а как бы «отодвигаются» посредством контактного ингибирования. Освободившееся место занимает эмбрион. Эта фаза процесса имплантации носит название «аваскулярной», или, иначе, «гистиотрофной». Следует отметить, что это наиболее уязвимая фаза имплантации: часто такие факторы, как вирусы, токсины, антитела и пр., могут непосредственно влиять на полноценность имплантации.

Особенностью плацентации у человека является прямой контакт клеток трофобласта с материнской кровью. Второй немаловажной особенностью плацентации является принятие клетками трофобласта

эндотелиального фенотипа — феномен «эндотелиальной мимикрии». Такая эпителиально-эндотелиальная трансформация изначально не-эндотелиальных клеток является генетически запрограммированной и необходима для успешной инвазии трофобласта в кровеносные сосуды матки.

Таким образом, не только эндотелиальные клетки материнских сосудов, но и эндотелиальноподобные клетки трофобласта участвуют в поддержании внутрисосудистого гемо- и гомеостаза.

Клетки трофобласта продуцируют основной инициатор свертывания крови — тканевый фактор (ТФ) — независимо от степени дифференцировки трофобласта; и ингибиторы свертывания (ТФPI и ТМ) — по мере дифференцировки стволовых клеток трофобласта в различные его производные. Следовательно, на более ранних сроках беременности, на этапе слабой дифференцировки стволовых клеток, преобладают прокоагуляционные свойства, в то время как позднее уже дифференцированные клетки трофобласта проявляют антикоагуляционные свойства.

Как на недифференцированных (стволовых), так и на дифференцированных клетках трофобласта представлены рецепторы протеаз (протеаза-активируемые рецепторы), PAR-1, PAR-2 и PAR-4, а также рецепторы активированного протеина С (EPCR). PAR-1 и PAR-4 активируются после взаимодействия с тромбином, а PAR-2 — после взаимодействия с активной формой комплекса ТФ-FVII-FXa, инициирующего внешний путь свертывания крови.

Тромбин может взаимодействовать с PAR-1 прямо или опосредованно, через активированный протеин С (APC). Увеличение активности PAR-1 обеспечивает потенциальный механизм, благодаря которому система ТМ—РС—EPCR (тромбомодулин—протеин С—эндотелиальный рецептор протеина С) осуществляет протективный клеточный эффект. В частности, активация PAR-1 усиливает пролиферацию клеток трофобласта, в то время как активация PAR-2 и PAR-4 вызывает снижение пролиферации клеток трофобласта.

Процесс дифференцировки трофобласта сопровождается длительным экспонированием на наружную мембрану клеток отрицательно заряженных фосфолипидов, в частности фосфатидилсерина (ФС). ФС является матрицей для активации протромбиназного комплекса и протромбина.

Согласно гипотезе «аннексинового щита» в процессе дифференцировки трофобласта одновременно с экстернализацией ФС (переход ФС на наружную поверхность клеточной мембраны) происходит выработка аннексина V, естественного антикоагулянта, характеризующегося высокой специфичностью связывания с ФС. Сродство аннексина V к отрицательно заряженным ФС в 1000 раз сильнее, чем протромбина или фактора Ха. Он покрывает ФС, вытесняя факторы свертывания, по типу ковра, оказывая местный антикоагулянтный эффект.



**Эдуард Карпович Айламазян,  
Елена Витальевна Мозговая**

**ГЕСТОЗ:  
теория и практика**

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*  
Ответственный редактор: *Е.Г.Чернышова*  
Редактор: *Н.Л.Лиганова*  
Корректор: *Е.А.Бакаева*  
Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, А.Ю.Кишканов*

ISBN 5-98322-416-6



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.  
Подписано в печать 13.05.08. Формат 60×90/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 17 п.л.  
Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №1318

Издательство «МЕДпресс-информ».  
119992, Москва, Комсомольский пр-т, д. 42, стр. 3  
Для корреспонденции: 105062, Москва, а/я 63  
E-mail: office@med-press.ru  
www.med-press.ru

Отпечатано с готовых диапозитивов  
в ОАО «Типография «Новости»  
105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46