

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ И РОДРАЗРЕШЕНИЯ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Преэклампсия (ПЭ) — симптомокомплекс полиорганной и полисистемной недостаточности, который клинически чаще всего проявляется с 20-й недели беременности и заканчивается сразу или через некоторое время после родоразрешения. ПЭ — полипатогенетическое осложнение беременности, характеризуемое нарушением адаптации организма женщины к беременности. В его основе лежит генерализованный ангиоспазм, клинически наиболее часто проявляющийся артериальной гипертензией, протеинурией и выраженными отеками.

Распространенность ПЭ колеблется от 1,4 до 23,2% среди всех беременных, из них тяжелые формы ПЭ развиваются у 8–10% пациенток. Артериальной гипертензией беременных и ПЭ в основном страдают первобеременные.

За последние годы возросла частота сочетанной ПЭ (около 70%). В структуре смертности беременных, рожениц и родильниц ПЭ занимает одно из первых мест (5–13%). Актуальность заболевания обусловлена также высокой частотой инвалидизации женщин, перенесших данное осложнение. У большинства из них формируются гипертоническая болезнь, хронические заболевания почек, эндокринные нарушения. ПЭ — основная причина перинатальной заболеваемости и смертности. У 20% новорожденных от матерей с ПЭ регистрируют нарушения психоэмоционального и физического развития, значительно возрастает частота детской заболеваемости.

ПЭ — не самостоятельное заболевание, а клиническое проявление невозможности адаптационных механизмов организма беременной адекватно обеспечить потребности развивающегося плода.

Реализуется это через разную степень выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности в системе «мать—плацента—плод».

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Этиология окончательно не выяснена. В настоящее время насчитывают около 30 различных теорий. Определение ПЭ как болезни адаптации в наибольшей степени отвечает представлениям о ней. Особое значение придают иммунологическим изменениям во время беременности. Выдвигают теорию о гиперреакциях матери на антигены плода, попадающие в ее кровоток. Кроме того, накопление иммунных комплексов в сосудах плаценты и других органах стимулирует свертывание крови и отложение фибрина.

В последние годы появилось большое количество публикаций с убедительными данными о наследственной предрасположенности к развитию ПЭ (наследование по рецессивному типу), обусловленной неадекватной адаптацией гемодинамики женщины к особым условиям беременности.

Нарушение инвазии трофобласта

Клиническая картина развивающейся ПЭ в III триместре беременности — проявление патологического процесса, сформировавшегося еще в период плацентации. Впервые эта гипотеза получила морфологическое подтверждение благодаря исследованиям J.A. Brosens и W.B. Robertson, которые доказали, что децидуальные сосуды при ПЭ из-за неполноценной инвазии клеток трофобласта развиты и распространены недостаточно. Процессы плацентации протекают на 6–18-й неделе гестации. При физиологическом течении беременности спиральные артерии подвергаются значительным морфологическим изменениям: их эндотелий, внутренняя эластическая мембрана и гладкомышечные клетки на значительном протяжении замещаются клетками трофобласта. Сначала такая перестройка происходит в децидуальном сегменте маточных артерий, а потом инвазия трофобласта продолжается на сегмент, расположенный в миометрии, что по времени совпадает с началом II триместра беременности. Эти процессы имеют огромное приспособительное значение. Во время

гестации потребность плода в кислороде и питательных веществах увеличивается. В результате перестройки спиральных сосудов происходит их значительное расширение, что обеспечивает адекватный приток крови к плоду.

При ПЭ 30–50% маточных артерий не подвергаются трансформации (Granger J.P. и соавт., 2001). В связи с недостаточной инвазией трофобласта у беременных с ПЭ физиологическая адаптация маточно-плацентарного кровотока ограничивается лишь уровнем децидуального сегмента сосудов. Находящиеся в миометрии маточные сосуды остаются анатомически неизменными и сохраняют чувствительность к вазоконстриктивным стимулам. Средний диаметр маточных артерий у женщин с ПЭ в 2 раза меньше, чем у женщин с нормально протекающей беременностью. Вследствие дефекта инвазии трофобласта маточные артерии не способны обеспечивать адекватный приток крови к плоду, потребности которого в ней возрастают на протяжении периода гестации. В результате развивается хроническая ишемия плаценты, которая прогрессирует по мере увеличения срока беременности.

Одним из пусковых механизмов ПЭ становятся иммунологические сдвиги в системе «мать—плацента—плод». Вследствие нейрогуморальных расстройств возникают генерализованный спазм сосудов, перераспределение жидкости, нарушение агрегатного состояния крови. Большое значение в этиологии ПЭ отводят оксиду азота (NO) — эндотелиальному вазорелаксирующему гомеостатическому медиатору, который принимает участие в поддержании базального тонуса сосудов, стабилизации реологических свойств крови, уменьшении проницаемости сосудистой стенки, ликвидации последствий метаболического ацидоза и т.д.

Патогенез ПЭ включает три основные составляющие:

- ишемию плаценты, развивающуюся вследствие нарушения процесса плацентации;
- тотальную эндотелиальную дисфункцию как результат формирования системного воспалительного ответа организма беременной;
- плацентарные факторы, обеспечивающие взаимосвязь между локальной гипоксией плаценты и развитием системного воспалительного ответа при ПЭ.

Роль цитокинов

Во время беременности продуцируются как про-, так и противовоспалительные цитокины. Важнейшим источником цитокинов и регулятором уровня Th1- и Th2-цитокинов выступают макрофаги. При неосложненной беременности экспрессия провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-2, интерферона- γ) снижена, а продукция противовоспалительных цитокинов (интерлейкинов-4, -6, -10) повышена. Показано также, что фактор некроза опухоли- α способен стимулировать апоптоз трофобласта. Провоспалительные цитокины могут играть ключевую роль в механизмах ПЭ.

Роль оксидантного стресса

Образование перекисей липидов и продуктов реактивного кислорода считают одним из главных механизмов повреждения эндотелия при ПЭ. Дисбаланс между оксидантами и антиоксидантами в пользу оксидантов получил название оксидативного, или окислительного, стресса. Естественные антиоксиданты, контролирующие эффекты оксидантов, — ферментные антиоксидантные системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментные системы защиты (металлосвязывающие протеины — трансферрин, церулоплазмин и ферритин), а также аскорбиновая кислота, глутатион, витамин Е. При ПЭ происходит угнетение всех компонентов антиоксидантной системы.

В связи с тем, что при ПЭ развивается системная воспалительная реакция, логично предположить, что оксидативный стресс также не ограничивается плацентой, а охватывает весь организм женщины. Так, в плазме крови у беременных с ПЭ выявлено увеличенное содержание стабильных продуктов перекисного окисления липидов, которые могут стать связующим звеном между локальной ишемией плаценты и системной воспалительной реакцией.

Усиленное перекисное окисление липидов при ПЭ приводит к структурным изменениям эндотелия, гемолизу и снижению осмотической резистентности эритроцитов, вазоконстрикции и повышению чувствительности к прессорным агентам. Оксидативный стресс выступает важнейшим фактором повреждения эндотелия. Даже при нормально протекающей беременности плацента становится источ-

ником активных радикалов кислорода и перекисей липидов. При ПЭ в условиях плацентарной ишемии и дислипидемии количество продуктов перекисного окисления липидов в крови значительно увеличивается.

Дислипидемия при ПЭ ассоциируется с развитием гиперкоагуляции, усилением агрегации тромбоцитов, вазоконстрикции вплоть до развития тромбоцитопатии потребления в рамках синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома), что усиливает эндотелиальные повреждения.

В последние годы появилось много новых данных в пользу гипотезы эндотелиальной дисфункции при ПЭ.

В условиях эндотелиальной дисфункции нарушается баланс про- и антикоагулянтных механизмов. При этом поверхность эндотелия приобретает прокоагулянтную активность. В условиях эндотелиопатии при ПЭ наблюдают снижение экспрессии важнейших естественных антикоагулянтов, включая протромбины С и S, антитромбин III.

Ключевым механизмом формирования воспалительного ответа становится взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, которое обеспечивают молекулы адгезии. При ПЭ выявляют значительное повышение экспрессии эндотелиальных молекул адгезии ICAM-1¹, VCAM-1², что свидетельствует об активации системного воспалительного ответа при этом заболевании.

Одна из причин активации коагуляции при ПЭ — нарушение баланса простациклина и тромбоксана. При этом отмечают значительное снижение уровня простациклина и увеличение содержания и активности тромбоксана.

Эндотелин-1 — самый мощный эндогенный вазоконстриктор. Он появляется в большом количестве в плазме крови при заболеваниях, сопровождающихся поражением эндотелия и коагулопатией (например, при септическом шоке). При ПЭ уровень эндотелина в плазме в 2–3 раза выше, чем при неосложненной беременности.

¹ ICAM-1 (от англ. *Intercellular Adhesion Molecule 1*) — молекулы внутриклеточной адгезии I.

² VCAM-1 (от англ. *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) — молекулы адгезии сосуда эндотелия I.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Классификация ПЭ представлена в табл. 1.1.

Таблица 1.1. Классификация преэклампсии Российской ассоциации акушеров-гинекологов в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10, 2005)

Код по МКБ-10	Ассоциация акушеров-гинекологов
О.11. Существовавшая ранее артериальная гипертензия с присоединившейся протеинурией	Гестоз*
О.12.2. Вызванные беременностью отеки с протеинурией	Гестоз*
О.13. Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии	Гестоз*
О.14.0. ПЭ (нефропатия) средней степени тяжести	Гестоз средней тяжести*
О.14.1. Тяжелая ПЭ	Гестоз тяжелой степени*
О.14.9. ПЭ (нефропатия) неуточненная	ПЭ

* Степень тяжести ПЭ определяют по шкале Goecke в модификации Г.М. Савельевой.

Шкала *Goecke* в модификации Г.М. Савельевой приведена в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Оценка степени тяжести преэклампсии, баллы (*Goecke*, в модификации Савельевой Г.М.)

Симптомы	Баллы			
	0	1	2	3
Отеки	Нет	Отеки на голенях или патологическая прибавка массы тела	На голенях, передней брюшной стенке	Генерализованные
Протеинурия (белок), ‰	Нет	0,033–0,132	0,132–1,0	1,0 и выше
Систолическое артериальное давление (АД), мм рт.ст.	Ниже 130	130–150	150–170	170 и выше