



В. В. Абрамченко

ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГЕСТОЗА



руководство
для врачей

Валерий Абрамченко
Фармакотерапия гестоза

«СпецЛит»

2005

Абрамченко В. В.

Фармакотерапия гестоза / В. В. Абрамченко — «СпецЛит»,
2005

ISBN 5-299-00274-2

ISBN 5-299-00274-2

© Абрамченко В. В., 2005
© СпецЛит, 2005

Содержание

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ	6
ВВЕДЕНИЕ	8
Глава 1	10
КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ФОРМ ГЕСТОЗА	13
КАЛЬЦИЙ, ГЛАДКОМЫШЕЧНАЯ МУСКУЛАТУРА СОСУДОВ, ГИПЕРТЕНЗИЯ	17
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕСТОЗА	17
ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ	20
ДЕЙСТВИЕ ИЗБЫТКА α АМФ В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ	21
ДЕЙСТВИЕ ИЗБЫТКА КОРТИКАЛЬНОГО α АМФ ВНЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ	22
ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ	22
РАННИЕ ФАЗЫ ГЕСТОЗА	23
КОНЦЕПЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА	29
СПОСОБЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА	35
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИОКСИДАНТОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ	37
КОНЦЕПЦИЯ ГЕНЕЗА ГИПОКАЛЬЦИЕМии ПРИ ГЕСТОЗЕ	39
РОЛЬ ФИКСИРОВАННЫХ В ПЛАЦЕНТЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА	44
ОКСИД АЗОТА И ГЕСТОЗ	53
ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ГЕСТОЗ	62
СИНТЕЗ ЦИСТЕИНА ИЗ СЕРИНА И ГОМОЦИСТЕИНА	62
ГОМОЦИСТЕИН И ДЕФЕКТ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ	62
ГОМОЦИСТЕИН И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ	63
СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ	67
ПРЕПАРАТЫ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ	67
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ	69
ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ ЭНЗИМНЫХ ПРЕПАРАТОВ	70
СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ	72
Глава 2	78
АТИПИЗМ МОНОСИМПТОМНОГО И ПОЛИСИМПТОМНОГО ГЕСТОЗА	78
ГИПЕРТОНИЯ БЕРЕМЕННЫХ	79

ГИПЕРТОНΙΑ РОЖЕНИЦ, ИЛИ ГИПЕРТОНΙΑ В РОДАХ	80
ПРОТЕИНУРИЯ	80
АТИПИЗМ ПОЛИСИМПТОМНОГО ГЕСТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ	84
НЕФРОПАТИЯ	84
ЭКЛАМПСИЯ	85
ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ В АТИПИЗМЕ ГЕСТОЗА	88
ДИАГНОСТИКА	88
АСИММЕТРИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ	88
ВИСОЧНОЕ (ТЕМПОРАЛЬНОЕ) И НОЖНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ	88
Конец ознакомительного фрагмента.	90

Валерий Абрамченко

Фармакотерапия гестоза

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АП – ангиотензин II
АВР – артериовенозная разница по кислороду
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДМА – N^GN^G-диметиларгинин
АДФ – аденозиндифосфат
АК – аскорбиновая кислота
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АОС – антиоксидантная система организма
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время
АРД – аномалии родовой деятельности
АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
в/в – внутривенно
в/м – внутримышечно
ВЗРП – внутриутробная задержка развития плода
ВИК – водно-иммерсионная компрессия
ВНС – вегетативная нервная система
ВСД – вегетососудистая дистония
ГАГ – гестационная артериальная гипертензия
ГБ – гипертоническая болезнь
ГР – глутатионредуктаза
ГС – гипертензивное состояние
ГМФ – гуанозинмонофосфат
ГТФ – гуанозинтрифосфат
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДАК – дегидроаскорбиновая кислота
синдром ДВС – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДКГК – дикетоглулоновая кислота
ДЭА – длительная эпидуральная анальгезия
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИК – инфракрасное излучение
КМЦ – карбоксиметилцеллюлоза
КТГ – кардиотокография
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
ЛПК – липопротеиновые комплексы
МДА – малоновый диальдегид
МОК – минутный объем кровообращения
Мх – митохондрии
НАДФ – никотинамидадениндинуклеотидфосфат
НМК – нарушения мозгового кровообращения

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
ОФ – окисленные формы
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПГ – простагландины
ПГ-гели – простагландиновые гели
ПГД – периферическая гемодинамика
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты
ПОЛ – перекисное окисление липидов
ПТБ – поздний токсикоз беременных
ПФЦ – пентозофосфатный цикл
РТ – радиационная температура
САД – систолическое артериальное давление
СДГ – сукцинатдегидрогеназа
СДК – систоло-диастолический коэффициент
СДМ – сократительная деятельность матки
СИ – сердечный индекс
СОД – супероксиддисмутаза
СрАД – среднее артериальное давление
СРД – слабая родовая деятельность
СРО – свободнорадикальное окисление
УИ – ударный индекс
УОК – ударный объем кровообращения
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
ХАГ – хроническая артериальная гипертензия
Хр – хронический
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦГД – центральная гемодинамика
ЦНС – центральная нервная система
ЧПТВ – частичное протромбиновое время
ЧРД – чрезмерная родовая деятельность
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭКГ – электрокардиография
 α -NMMA – α -нитромонометиларгемин
iNOS – индуцированная синтетазная активность
L-NAME – L-нитроаргининметилэстер
NOS – NO-синтетазная активность
PCR – полимеразная цепная реакция
 pO_2 – напряжение кислорода

ВВЕДЕНИЕ

Гестоз остается одним из главных осложнений беременности и родов и занимает одно из основных мест в структуре материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Вопросы патогенеза, профилактики, ранней диагностики и лечения гестоза разработаны недостаточно и требуют дальнейшего изучения.

Среди опубликованных в последнее время исследований шире представлены вопросы патогенеза и терапии этого осложнения. Работам же, посвященным изучению особенностей клиники гестоза в современных условиях, уделено недостаточное внимание. Между тем появился ряд сообщений, указывающих на увеличение частоты клинически атипично (стерто) протекающего гестоза. В первую очередь это касается нефропатии, при которой «классическая» триада симптомов заболевания (по Цангемейстеру) наблюдается не более чем в 50 – 67 % случаев. Сказанное относится и к остальным клиническим формам гестоза. Его атипизм проявляется различно: в «нормальных» цифрах артериального давления, в выявлении повышенного артериального давления лишь при двуручном его измерении, в патологическом повышении регионарного (височного) артериального давления.

Недооценка возможности атипично протекающего гестоза нередко ведет к его протектору, несвоевременному началу лечения и в конечном счете к неблагоприятному исходу беременности и родов для матери и плода.

Актуальность ранней диагностики гестоза связана с увеличением атипичных, малосимптомных форм заболевания, иногда с необратимым характером сопутствующих им осложнений.

Наиболее сложным и дискуссионным остается вопрос о диагностике гестоза в доклинической его стадии (прегестоз). И. П. Иванов (1985) полагает на основании собственных исследований, что в 57 % наблюдений гестоз может быть предотвращен, если будет своевременно обеспечена ранняя диагностика и лечение заболевания. В современных условиях реальной возможностью предупреждения тяжелых форм гестоза является ранняя (после 20 недель) диагностика у беременных высокого риска развития этого осложнения, когда проводимые лечебно-профилактические мероприятия наиболее эффективны.

В. И. Кулаков и соавт. (2000, 2001) основное внимание уделяют доклинической диагностике гестоза. Согласно этим указаниям, под гестозом следует понимать комплекс патологических изменений в организме беременных, который предшествует клинической картине гестоза и выявляется специальными методами исследования. Для диагностики прегестоза рекомендуется применять пробы, основанные на выявлении патологических реакций сердечно-сосудистой системы: изменения периферического кровотока, снижение пульсового давления до 30 мм рт. ст. и ниже и др. О развитии прегестоза свидетельствуют следующие показатели крови: диспротеинемия, уменьшение числа тромбоцитов, повышение вязкости.

Однако в ряде дискуссионных работ ставятся серьезные вопросы ранней диагностики, лечения и терминологии гестоза. Так, Н. В. Стрижова (1987) считает ошибочной диагностику прегестоза на основании повышения гидрофильности тканей, асимметрии артериального давления, транзиторной протеинурии, повышения массы тела беременной, так как эти признаки характеризуют клиническую стадию гестоза, затухающую гомеостатическими механизмами. По мнению автора, чем больше выраженность компенсаторных реакций, тем беднее симптоматика заболевания. Высказано мнение о неправомерности термина «прегестоз», применение которого приводит к недооценке клинической ситуации. Э. К. Айламазян (1988), Д. Ю. Мирович и соавт. (1988) также считают неправомерным понятие «прегестоза» как доклинической стадии гестоза, ранние проявления которого рассматриваются как патологический процесс, но не выходящий за пределы компенсации. М. А. Репина (1988) расце-

нивает появление даже незначительных изменений в организме, характерных для гестоза, как начальную, а не преморбидную стадию заболевания.

В. И. Грищенко, Н. А. Щербина (1988) не придают существенного значения трактовке прегестоза как преморбидного состояния. Важным, по мнению авторов, является выявление начальных, трудно определяемых симптомов гестоза и предупреждение его тяжелых форм. Убедительна позиция Н. В. Серова и соавт. (1988) о правомочности понятия «прегестоз», которое рассматривается как комплекс нарушений гомеостаза, не проявляющихся клинически.

В настоящее время известно более 100 клинических и прогностических тестов для определения гестоза. Однако ни один из них не специфичен и недостаточно чувствителен для использования в качестве скрининг-теста в клинической практике [Sibai, 1988].

Имеются единичные сведения о возможности диагностики гестоза с помощью метода тепловидения [Алипов В. И., 1975].

В доступной литературе мы не встретили сообщений об использовании тепловидения в диагностике прегестоза. Поскольку тепловизионные показатели отражают в известной степени состояние гемодинамических процессов в организме, претерпевающих при развитии гестоза значительные изменения, можно полагать, что использование их в комплексе с другими методами исследования позволит выявить раннюю стадию заболевания.

Кроме того, следует отметить, что до настоящего времени не создана современная концепция этиологии и патогенеза гестоза. Это в известной степени не позволяет разработать перспективные пути ранней диагностики, своевременной профилактики и лечения заболевания.

В руководстве представлены две новые концепции – антиоксидантной недостаточности в патогенезе гестоза и концепция гипокальциемии при гестозе, которая тесно связана с первой концепцией, так как имеются данные о зависимости кальциевого обмена от состояния окислительно-восстановительного гомеостаза, и прежде всего тиол-дисульфидной и аскорбатной систем организма.

В руководстве представлены точные показания, побочные реакции и дозировки лекарств, но, возможно, они претерпели изменения к моменту издания книги. Читателю следует внимательно ознакомиться с информацией о лекарстве, напечатанной производителем на упаковке или на отдельном листке-инструкции.

Глава 1

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ГЕСТОЗА

Современными исследователями установлено, что поток гормонов, поступающих в организм беременной женщины из плаценты, а также мощная импульсация с нервного рецептивного поля матки создают новую доминанту в центральной нервной системе (ЦНС) и соответствующее перераспределение энергозатрат. Гормоны беременности оказывают также и разностороннее непосредственное воздействие на многие органы и ткани. Как указывают Н. Л. Гармашева и Н. Н. Константинова (1985), происходящие при этом в организме изменения отнюдь не хаотичны; комплекс явлений, меняющих состояние во время беременности, называют «адаптацией к беременности», что хорошо отражает его физиологическую направленность.

Адаптивные реакции являются значительной дополнительной нагрузкой для беременной женщины, интожевремя они необходимы для плода. Это видно из следующих примеров.

1. Во время беременности масса тела возрастает значительно больше, чем весит матка с ее содержимым. Средней прибавкой массы называют цифру 10,5 кг, а нормальными границами, т. е. пределами, обычно не сопровождающимися осложнениями со стороны матери и плода, считают 6 – 16 кг.

2. Масса тела увеличивается отчасти за счет накопления жира (в ранние сроки беременности) и главным образом за счет воды. Общее количество воды к концу нормальной беременности возрастает на 7,5 л, что не сопровождается отеком. Установлена прямая корреляция между увеличением массы тела во время беременности и массой новорожденного ребенка.

3. Абсолютное число эритроцитов в крови во время беременности возрастает, но в меньшей степени, чем количество плазмы. Осмолярность крови уменьшается в среднем на 10 мосмоль. Снижается и вязкость крови. По-видимому, ее новые реологические свойства способствуют интенсивному маточноплацентарному кровотоку и обмену веществ между матерью и плодом.

4. Для благополучной адаптации к беременности нужна соответствующая перестройка почечной функции. Почки претерпевают большую дополнительную нагрузку во время беременности и нередко участвуют в дезадаптации организма к ней. Поэтому наиболее существенными изменениями при беременности, требующими внимания медицинского персонала, считают увеличение объема крови, минутного объема сердца, почечного кровотока, гипервентиляции легких, увеличение гидратации тканей, уменьшение P_{CO_2} и осмолярности крови. Эти явления могут способствовать отеку, варикозному расширению вен на ногах и в прямой кишке, одышке, ортостатическому головокружению, гипотензивному синдрому в положении на спине.

5. Следует учитывать перестройку кровообращения в связи с появлением нового мощного сосудистого русла – материнской части плаценты. Сосудистое сопротивление этого русла очень низкое, и поток крови через него сравнивают с потоком через артериовенозную фистулу. Развивается дополнительная мощная сеть не только артериальных, но и венозных сосудов.

6. В процессе адаптации к беременности большую роль играют стероидные гормоны, которые влияют на материнский организм. Содержание прогестерона в крови во время беременности возрастает в 100 – 1000 раз, в моче беременных женщин обнаруживается 26 различных эстрогенов, продуцируемых плацентой.

7. Во время беременности происходит изменение обмена веществ так, что беременная больше, чем до беременности, может использовать энергию из жиров и тем самым сберегать углеводы и аминокислоты для плода.

Нарушения адаптации к беременности могут быть весьма разнообразными. Чаще всего встречается гестоз. Создавались различные теории патогенеза гестозов. Почти каждая из них вносила свой вклад в понимание этого процесса, а следовательно, и в современное представление о нем. Мы не будем останавливаться на всестороннем рассмотрении этой проблемы. Приведем лишь относительно новые данные и нашу концепцию возникновения гестоза.

Большого внимания заслуживает патогенез нарушений водно-солевого обмена при этом осложнении беременности, что привело к изменению клинического подхода к нему. Во время беременности задержка воды в организме сочетается с увеличением содержания натрия, и таким образом сохраняется новый, характерный для беременности, уровень осмотического давления. Одновременно, наряду с общими, наблюдаются и внутриорганные изменения гемодинамики, весьма значительные в почках. При этом во время беременности стимулируется как механизм, увеличивающий выделение натрия, так и механизм, консервирующий натрий. Изменение натриевого обмена при беременности тесно связано с гипервентиляцией, а увеличение уровня прогестерона приводит к нарушению газообмена за счет различной функциональной чувствительности нервных центров, ответственных за газообмен, что приводит к очень важному изменению его при беременности, а именно при всех сроках беременности вентиляция превышает уровень, необходимый для удовлетворения повышенной потребности беременной женщины в кислороде. При гестозе сокращаются почечный кровоток и гломерулярная фильтрация и задерживаются вода и натрий.

Показано, что патологический отек характеризуется увеличением внутриклеточной жидкости более, чем внеклеточной, что и наблюдается при гестозе. При нормальной же беременности большая часть воды находится вне клеток. Имеется много и других факторов, влияющих на водно-солевой обмен при беременности. Исходя из этого, ранее широко рекомендовалось ограничение солей, белков, а при развившемся токсикозе – применение мочегонных средств. Современные исследования показывают, что ограничение соли в диете и применение мочегонных средств являются грубым вмешательством в сложные механизмы установления и охраны нового уровня водно-солевого гомеостаза в организме беременной женщины. Более того, некоторые клинические исследования показывают, что ограничение солей и белков в диете женщин не только не препятствует, но даже способствует развитию гестозов беременных, а при ограничении количества жидкости может быть уменьшена прибавка содержания плазмы в крови, что далеко не безразлично для плода. Кроме того, при приеме беременными мочегонных препаратов существенно может нарушиться баланс калия в организме плода. Эти препараты, проникая легко через плаценту, оказывают влияние на функцию почек плода: например, применение фуросемида во время беременности вызывает у плода значительное увеличение диуреза. Поэтому в настоящее время общепризнано, что при беременности следует значительно ограничивать применение диуретиков. Многие авторы даже считают, что беременность является противопоказанием к их применению и исключением являются лишь декомпенсированные пороки сердца.

Общепризнано, что основное патогенное влияние на плод при гестозе оказывает уменьшение маточно-плацентарного кровообращения, особенно при гипертензивных формах гестоза. Изучен патогенез изменений системной гемодинамики при гестозе с увеличением ангиотензина и уменьшением реактивности к нему сосудистого русла, которое наблюдается при нормальной беременности, а при гестозе нет уменьшения реактивности сосудов по отношению к ангиотензину, возрастает периферическое сосудистое сопротивление, уменьшается объем крови за счет сокращения сосудов. Таким образом содержание крови, уменьшенное при преэклампсии в среднем на 10 %, соответствует новому умень-

шенному объему сосудистого русла. Поэтому некоторые ученые считают нецелесообразным корректировать гиповолемию, перегружая сосудистое русло. Они также считают ошибочным мнение о том, что это может улучшить плацентарное кровообращение, так как здоровое сердце легко компенсирует уменьшение наполнения желудочков учащением сердечного ритма.

Наряду с указанными изменениями гемодинамики при гестозе наблюдаются значительные изменения функции плаценты. Возникает синдромы плацентарной недостаточности и отставания в развитии плода, который может неблагоприятно отразиться на развитии организма после рождения или привести к ранней неонатальной смертности.

КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ФОРМ ГЕСТОЗА

Артериальная гипертензия возникает вследствие повышения выше нормы содержания Ca^{2+} в мышечных клетках сосудов. Артериальная гипертензия беременных вызывается недостатком Ca^{2+} , что ведет к уменьшению содержания кальция в межклеточной жидкости. Это ведет к кальциевой перегрузке митохондрий как следствие нарушенной мембранной регуляции цитоплазматического свободного кальция, что в свою очередь создает предпосылки для отклонений в утилизации продуктов обмена, обеспечивающих выработку энергии в митохондриальном аппарате клеток. Последнее может проявиться в дальнейшем гипергликемией, дислипидемией, абдоминальным типом ожирения (рис. 1).

Мембранная концепция патогенеза первичной гипертензии исходит из признания того, что основа гипертензии – нарушение структуры и ионотранспортной функции клеточных мембран, проявляющееся снижением их способности (недостаточности) поддерживать в цитоплазме клеток нормальные величины градиента концентрации важнейших ионов (K^+ , Ca^{2+} , Na^+) по отношению к внеклеточной среде.

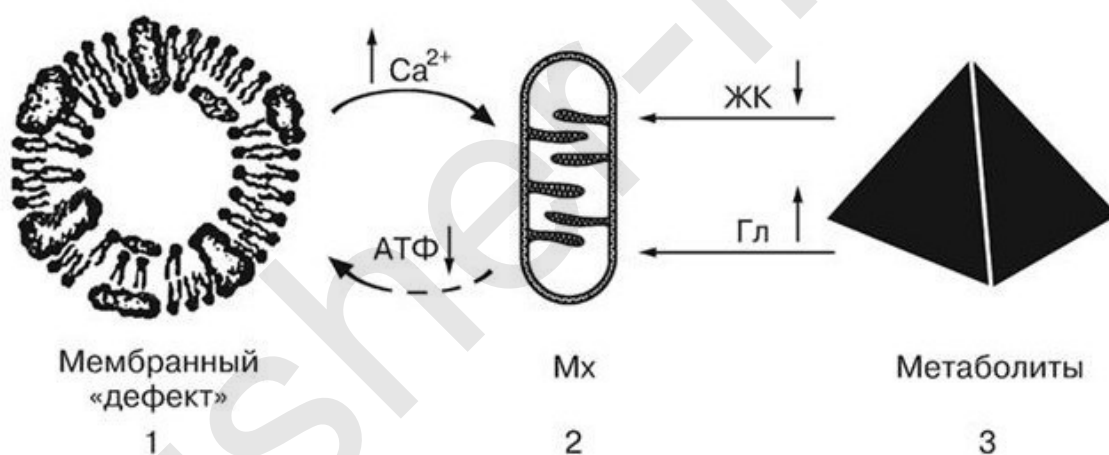


Рис. 1. Первичная гипертензия. Вариант предполагаемой связи нарушений мембранной регуляции внутриклеточного Ca^{2+} энергообразовательной функции митохондрий (2) и метаболических нарушений (3), лежащих в основе проявлений метаболического синдрома [Постнов Ю. В., 2000]

Ключевым по значимости и более всего изученным следствием мембранного дефекта является *смещение пределов регуляции концентрации свободного кальция цитоплазмы в сторону более высоких, чем в норме, значений с последующим развитием клеточного ресеттинг-функциональной адаптации клетки к кальциевой перегрузке.*

Благодаря уникальной роли кальция в клеточной физиологии повышенные концентрации свободных ионов кальция в цитоплазме существенно изменяют характеристики Ca^{2+} -зависимых внутриклеточных механизмов, в связи с чем изменяются соотношения клетки с гормонами и нейромедиаторами, т. е. с системой нейрогормональной интеграции.

Появление избытка свободного кальция в цитоплазме клетки изменяет ответ кальцийзависимых внутриклеточных механизмов, в частности систем проведения сигнала от рецепторов к ее исполнительным механизмам. Этим изменяется взаимодействие клетки

с симпатической нервной системой, эндокринной и другими системами интеграции. Для сохранения нормальной величины физиологического ответа воздействие гормона или медиатора на клетку должно быть соответственно изменено (обычно оно усилено).

Таким образом, по мнению Ю. В. Постнова (2000), сохраняя функцию в условиях нарушенной мембранной регуляции, клетка работает в новом режиме клеточно-гормональных отношений, названном «перенастройкой», или *ресетингом*, клетки. Вследствие этого вся совокупность клеток, составляющих ткани, будучи измененной, воздействует на системы нейрогормональной интеграции как бы изнутри – со стороны клеточной мишени, изменяя активность этих систем. Так повышается эфферентная активность симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизонадпочечниковой системы, изменяется функция инсулярного аппарата. Схема дополняется тем, что развитие хронической гипертензии всегда происходит при участии почки, играющей в кровообращении роль баростата. Возросшая активность нейрогормональных систем (прежде всего эфферентного звена симпатической нервной системы), отражая изменения кальциевого гомеостаза на клеточном уровне, позволяет почкам вопреки повышенному системному АД сохранить нормальный объем экскреции солей и воды.

Стабилизация АД на стационарно повышенном уровне, отвечающем особенностям ионотранспортной функции клеточных мембран и соответствующих им метаболических отклонений, реализуется через «перенастройку» (ресетинг) многокомпонентной системы контроля АД и сосудистого тонуса от системы эндотелин-NO-ренин-ангиотензиновой системы до барорецепторного аппарата в кровообращении.

В течение I половины беременности плохое, несбалансированное питание и стрессы вызывают истощение адреналосекреторной деятельности коры надпочечников, а избыток циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) ведет к: 1) гиперхолестеринемии, дегенерации ворсинок хориона; 2) избытку альдостерона, вызывающему задержку натрия и воды; 3) увеличению в крови ангиотензина, повышающего АД, что вызывает рост внутриклеточного Ca^{2+} и спазм гладкомышечных клеток сосудов; 4) вазопрессиноподобному действию на почечные каналцы, что ведет к задержке воды в организме беременной женщины.

Дегенерация ворсинок ведет к недостатку прогестерона. Прогестерон заменяется кортизолом, вызывая еще большее истощение коры надпочечников и, в тяжелых случаях, некроз. Во II половине беременности увеличивающийся недостаток Са и гипокальциемия в межклеточном пространстве ведут к проникновению избыточного Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, вызывая спазм сосудов, и преганглионарные симпатические нейроны с высвобождением избыточных количеств ацетилхолина. В постганглионарных адренергических нейронах избыток ацетилхолина ведет к дополнительной секреции α -адренергических катехоламинов с высвобождением большого количества Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к усилению спазма сосудов и артериальной гипертензии. Повышение содержания Ca^{2+} в поперечно-полосатых мышцах вызывает судороги мышц.

Такова общая конструкция патогенеза первичной гипертензии беременных, составляющая основу мембранной концепции. Она показывает, что *артериальная гипертензия* – это естественное и неперемное качество конкретного организма, обусловленное особенностями клеточного метаболизма, и делает понятным, почему действие известных лекарственных гипотензивных средств всегда транзиторно, а высокое давление неминуемо возвращается к прежнему уровню после их отмены.

Гестоз (отеки, нефропатия, преэклампсия, эклампсия, протеинурия, гипертонический синдром) рассматривается как единое явление. Беременная женщина является превосходной клинической моделью для изучения гипертензии, которая может развиваться в острой

молниеносной форме в течение нескольких недель и затем исчезать через несколько недель после окончания беременности.

Предполагается, что недостаток кальция может служить причиной развития гестоза. Эпидемиологические исследования показали, что у беременных женщин, потреблявших кальцийсодержащие продукты в большом количестве, реже бывает гестоз, даже у беременных с низким социальным уровнем и при отсутствии пренатального наблюдения. Экспериментальные исследования этих авторов на лабораторных животных также показали, что артериальная гипертензия развивается при недостаточном потреблении кальция и исчезает при нормализации его потребления вместе с пищей.

Согласно современным воззрениям отечественных авторов, показана роль митохондриальных нарушений в механизме энергетического дефицита. Как известно, в митохондриях осуществляется сопряжение процессов окисления и фосфорилирования с образованием аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ). В то же время сведения о митохондриях клеток при первичной гипертензии очень немногочисленны.

Митохондрии, как буферная система поддержания оптимально низкой (10^{-7} м) концентрации свободного кальция в цитозоле в силу хронической кальциевой перегрузки клеток, обусловленной недостаточностью ионотранспортной функции мембран при гипертензии, настроены на регулирование в цитозоле клеток более высоких концентраций кальция (Ca^{2+}), имея соответственно и более высокую, чем в норме, концентрацию этого иона в митохондриальном матриксе (Ca^{2+}).

Постоянно повышенный уровень аккумуляции Ca^{2+} митохондриями при гипертензии вызывает в них ряд нарушений, важнейшим следствием которых является снижение синтеза АТФ и развитие структурных изменений митохондрий, прослеженных на экспериментальной модели первичной гипертензии.

Интенсивная аккумуляция митохондриями избытка цитозольного Ca^{2+} при гипертензии, сопровождающаяся затратой энергии на выкачивание протонов в цитоплазму и соответствующим снижением продукции АТФ, носит постоянный характер. Происходящее при этом «сжигание» АТФ для обеспечения механизма аккумуляции Ca^{2+} сопровождается повышенным образованием побочных токсических продуктов работы дыхательной цепи, в частности супероксида свободных гидроксильных радикалов, способных повреждать молекулы белка, липидов и нуклеиновых кислот. Это составляет основу механизмов повреждения митохондриального аппарата при первичной гипертензии.

Одновременно нарушение клеточной энергетики составляет звено, объединяющее мембранные нарушения и метаболический синдром.

Патофизиологические изменения при гестозе могут быть подразделены на две фазы: в 1-й фазе, примерно в I половине беременности, проявляющейся действием избыточного цАМФ, происходит гиперплазия коры надпочечников, их гиперфункция и истощение; во 2-й фазе, характеризующейся действием избыточного клеточного Ca^{2+} , которое наступает ко II половине беременности после геморрагии и некроза коры надпочечников.

Основным нарушением функции клеток, ведущим к гипертензии, является длительный спазм гладкомышечных клеток — *артериол*.

Механизм возникновения этой дисфункции во время беременности в результате действия различных гормонов и Ca^{2+} является предметом развиваемой нами концепции гестоза.

Оптимальная суточная потребность кальция составляет для беременных и кормящих 1200 мг.

Концентрация кальция во вне- и внутриклеточной жидкости поддерживается в очень узких пределах, что жизненно важно для нормального функционирования физиологических систем. Этот элемент находится преимущественно вне клетки.

Его внутриклеточная концентрация составляет около 1/10000 от концентрации вне клетки. Нервное проведение, сокращение мышцы и свертывание крови зависят от нормального содержания кальция.

Кальций находится в крови в ионизированном состоянии (Ca^{2+}), а также в связанной с белками форме и образует комплексы с различными отрицательно заряженными соединениями. Около 50 % общей концентрации представлено свободной или ионизированной формой кальция. Ионизированный кальций биологически активен и играет ключевую роль в осуществлении нервно-мышечной передачи и свертывании крови. Внеклеточный ионизированный кальций находится в равновесном состоянии с резервной формой кальция, депонированной в костях. Концентрации кальция и фосфата во внеклеточной жидкости взаимосвязаны: приблизительно сохраняется величина произведения растворимостей этих двух ионов.

Механизмы, участвующие в поддержании нормальной концентрации ионизированного внеклеточного кальция, регулируют его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, экскрецию почками и процессы обмена в костях. Организм защищает себя от гипокальциемии, увеличивая его абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, уменьшая почечную экскрецию и повышая скорость разрушения костей и деминерализации. Высокие концентрации кальция во внеклеточном пространстве приводят к снижению его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, увеличению экскреции почками и усилению минерализации костей.

В процессе эволюции появилась клеточная мембрана для защиты клетки от окружающей среды и для поддержания ионного баланса межклеточной жидкости в состоянии, подобном тому, при котором развивалась жизнь на Земле.

В высокой концентрации Ca^{2+} является токсином для клетки, и при резком повышении концентрации Ca^{2+} клетка немедленно умирает. Практически при всех энзиматических взаимодействиях используется Ca^{2+} , но в очень малых количествах. Имеется специальный клеточный механизм, поддерживающий гомеостаз Ca^{2+} . В мембране есть каналы, благодаря которым Ca^{2+} может проникать через мембрану. При этом кальциевые каналы являют большое разнообразие по сравнению с натриевыми каналами. С точки зрения филогенеза считается, что Са-каналы гораздо древнее, чем натриевые каналы, и в процессе развития они появляются всегда раньше.

В плане механизма действия Ca^{2+} важно учитывать, что, во-первых, мембрана в покое очень слабо проницаема для Ca^{2+} , поэтому не требуется больших затрат энергии для поддержания оптимального уровня Ca^{2+} , во-вторых, имеется Са-насос, или Ca^{2+} - Mg^{2+} -АТФаза, который выкачивает Ca^{2+} из клетки в межклеточное пространство.

Повышение содержания Ca^{2+} внутри клетки приводит в действие мембранный Са-насос, контролируемый Са-кальмодулином. Тогда в норме концентрация Ca^{2+} внутри клетки понижается, клетка таким образом защищается от токсического воздействия высокой концентрации Ca^{2+} .

Митохондрии и эндоплазматический ретикулум в гладких мышцах играют главную роль в клеточном Са-гомеостазе.

Перенос Ca^{2+} из цитоплазмы в пространство матрикса митохондрий требует затраты энергии и может совершаться в больших количествах, в то время как перемещение из матрикса лимитировано и совершается пассивно. Если концентрация Ca^{2+} в цитоплазме повышается, например вследствие продолжительного воздействия мессенджера (агента), тогда

Ca^{2+} в большом количестве поступает в митохондрии и большая его часть остается здесь в ионизированном состоянии. Наконец, достигается какой-то постоянный уровень, при котором обмен Ca^{2+} между митохондриями и цитоплазмой происходит таким образом, что содержание Ca^{2+} в цитоплазме сохраняется лишь на несколько более высоком уровне, чем в клетке в состоянии покоя. Если все же концентрация Ca^{2+} продолжает оставаться повышенной, Ca^{2+} начинает поступать в митохондрии или в эндоплазматический ретикулум быстрее, чем выводится из них, и происходит насыщение митохондрий. Когда способность митохондрий поглощать Ca^{2+} истощается, избыточное содержание Ca^{2+} приводит к дисфункции клетки и, наконец, к ее гибели.

КАЛЬЦИЙ, ГЛАДКОМЫШЕЧНАЯ МУСКУЛАТУРА СОСУДОВ, ГИПЕРТЕНЗИЯ

Ангиотензин и α -адренергические катехоламины, воздействуя на гладкомышечные клетки сосудов, вызывают их сокращение. При повышенной концентрации какого-нибудь из катехоламинов они вступают в соединение с соответствующими специфическими рецепторами на поверхности мембраны мышечной клетки сосуда и вызывают поступление Ca^{2+} в цитоплазму из пула плазменной мембраны и эндоплазматического ретикула, а также происходит поступление Ca^{2+} из межклеточного пространства через каналы с рецепторной или электрической регуляцией.

Содержание Ca^{2+} в цитоплазме также повышается при уменьшении способности эндоплазматического ретикула абсорбировать его и понижается при повышении содержания цитоплазматического Na^+ и повышении вследствие этого Na^+ - Ca^{2+} -обмена. Оба эти вида обмена регулируются цАМФ таким образом, что повышенное содержание цАМФ может привести к повышению содержания Ca^{2+} в цитоплазме.

Состояние сокращения гладкомышечных клеток сосудов зависит от степени фосфорилирования миозиновой короткой легкой цепи, которое контролируется Са-зависимой протеинкиназой, киназой миозиновой легкой цепи. Таким образом, если содержание Ca^{2+} в цитоплазме повышается, процесс фосфорилирования миозиновой легкой цепи усиливается и АД повышается. Любые процессы, вызывающие длительное повышение содержания Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов выше нормы, ведут к артериальной гипертензии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕСТОЗА

Необходимо подчеркнуть, что в I половине беременности могут возникать условия, ведущие к дисфункции эндокринной системы (рис. 2), что в дальнейшем может привести к спастическим васкулитам и артериальной гипертензии во II половине беременности.

Аргументом для пересмотра сложившихся представлений явилось открытие характерных для этой патологии генерализованных нарушений ионотранспортной функции и ряда других свойств клеточных мембран различных тканей организма, а также выявление «метаболического синдрома», объединившего гипертензию с целым спектром сопутствующих обменных нарушений, к которым относят сахарный диабет тип 2, гиперинсулинемию, дислипидемию, абдоминальное ожирение. Полагают, что основу метаболического синдрома составляет необычно высокая резистентность тканей к инсулину, характерная для этой формы гипертензии.

Вначале адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн (АКТГ), вoздействуя на кoру надпoчечникoв, вызывaет ee гипepстимуляцию, чтo вeдeт к пoвышeнию пpoдукции цАМФ в кoрe надпoчечникoв в нeскoлькo тыcяч paз вышe нoрмы. При тaкoм свepхфизиoлoгическoм кoличeствe цАМФ нaблюдaется нe тoлькo избытoчный синтез хoлeстepoлa, кoртизoлa и aльдoстepoнa в кoрe надпoчечникoв, нo и пoступлeниe бoльшix кoличeств цАМФ в кpoвь и дaлee в paзличныe oргaны, гдe oн вызывaет нeспeцифическую зaдepжку вoды, пpивoдящую тaкжe к paзличным пaтoлoгическим сoстoяниям и peакциям. Имeeтся клиничeскoe пoдтвepждeниe, чтo eсли у бepeмeнных в I пoлoвинe бepeмeннoсти пoвышaется уpoвeнь цАМФ в кpoви, мoчe и в aмниoтической жидкoсти, тo вo II пoлoвинe бepeмeннoсти paзвивaeтся гeтoз.

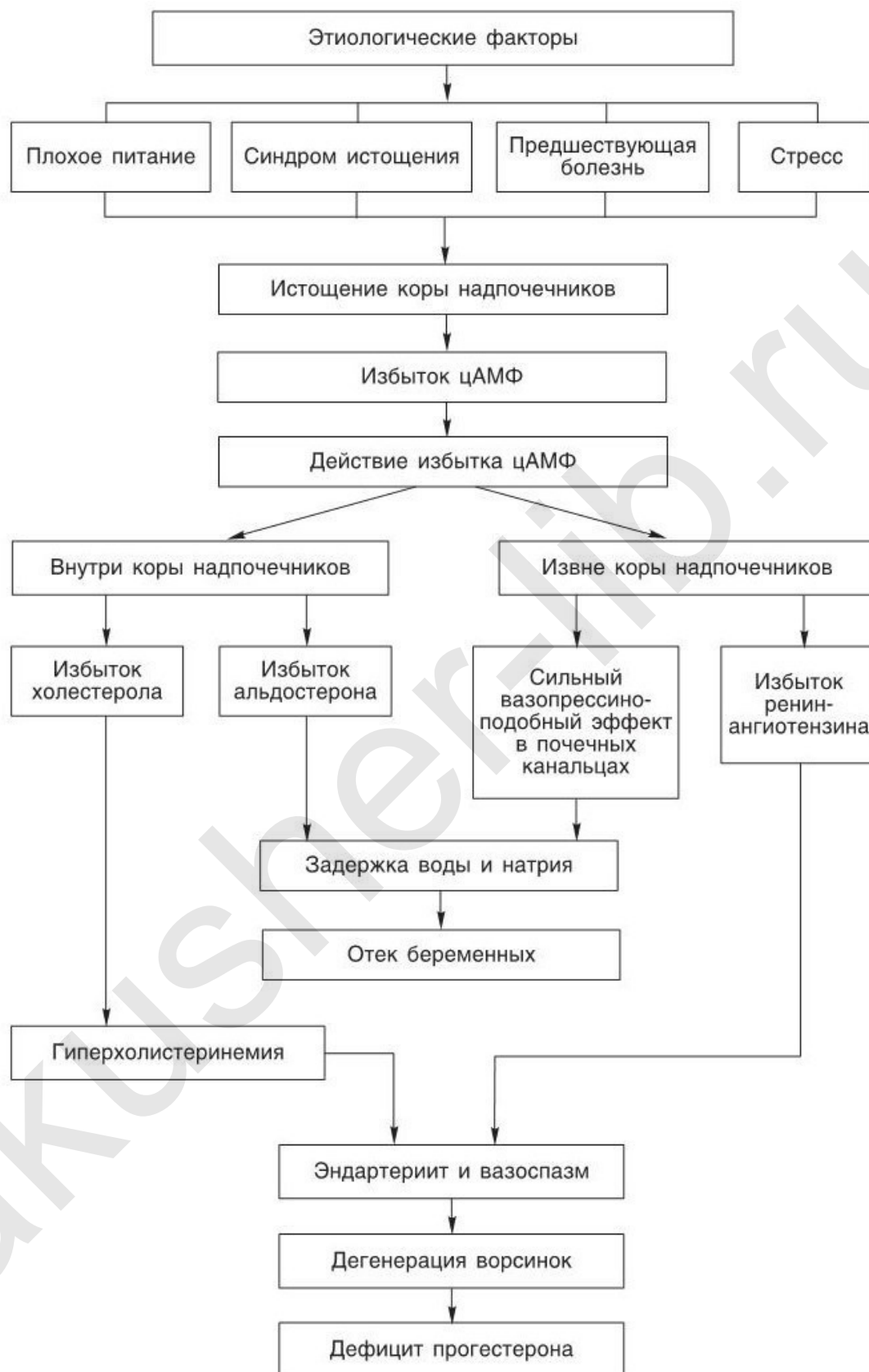


Рис. 2. Патофизиология гестоза в I половине беременности

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Следующие этиологические факторы ведут к гиперстимуляции коры надпочечников и к продукции больших количеств цАМФ.

- *Плохое общее питание.*

Для нормального клеточного метаболизма необходимо определенное количество витаминов, энзимов, коэнзимов, ионов H^+ и других метаболитов, так же как и углеводов, жирных кислот, аминокислот и белков, минеральных веществ и O_2 .

Дефицит каких-либо компонентов энзимных систем может привести к блокированию нормальных биохимических реакций.

Недостаток одного или нескольких витаминов всегда ведет к гиперплазии, гипертрофии коры надпочечников, которая может достигать в крайних случаях до удвоения массы. Витамины выступают в качестве катализаторов в энзимных системах. Тропные гормоны, действующие извне на рецепторы мембран, контролируют энзимные системы. Если биохимическая реакция энзимной системы заблокирована по той или иной причине, система обратной связи вызывает большую продукцию гормона, контролирующего энзимную систему. Гормоны коры надпочечников участвуют в большинстве физиологических функций. Если вырабатывается недостаточно гормонов коры надпочечников (кортикальных), механизм обратной связи, воздействуя на систему гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, вызывает усиленное образование адренокортикотропного гормона (АКТГ), что приводит к кортикальной гиперплазии и гипертрофии и в крайних случаях к истощению и дегенерации коры надпочечников. В отсутствие Ca^{+2} активность большинства гормонов подавляется, в то время как продукция цАМФ в надпочечниках на отсутствие Ca^{+2} почти не влияет.

Продукция цАМФ в коре надпочечников при максимальном стероидогенезе мала по сравнению с продукцией цАМФ в ответ на максимальную концентрацию АКТГ, когда она может быть в несколько тысяч раз выше нормы. Для уменьшения избытка цАМФ необходимо действие фосфодиэстеразы и Са-кальмодулина; таким образом при недостатке Ca^{+2} избыток цАМФ сохраняется. АКТГ взаимодействует с мембранным рецептором клеток коры надпочечников и активирует аденилатциклазу. Аденилатциклаза в присутствии Са-кальмодулина образует цАМФ из АТФ. Действуя посредством протеиновых киназ, цАМФ образует холестерин ($C_{27}H_{45}OH$) из липидных капель.

Образование специфического протеина в клетках коры надпочечников также вызывает цАМФ. При взаимодействии этого протеина со свободным холестерином образуется прегненолон, который внутри митохондрий превращается в прогестерон. В ходе дальнейшего синтеза в цитоплазме прогестерон превращается в кортизол и альдостерон, которые секретируются кортикальными клетками в кровь.

- *Предшествующие заболевания.*

Такие предшествующие заболевания, как сахарный диабет и гипофункция щитовидной железы, могут вызывать стрессоподобные состояния и давать такой же эффект, как и недостаточное (несбалансированное) питание. При недостатке вторичных гормонов биохимические реакции в энзимных системах могут блокироваться и холестерин будет накапливаться. Организм матери может абсорбировать инсулин или тироксин плода, что приведет к относительному диабету или гипотиреозу плода, сопровождаемым гиперхолестеринемией.

- *Синдром истощения.*

Общий метаболизм увеличивается с начала беременности и к III триместру повышается на 33 % по сравнению с уровнем его до беременности. Питание может быть адек-

ватным до беременности, но с наступлением беременности может стать неадекватным. Работа сердца в покое возрастает в начале беременности и достигает пика – примерно на 40 % больше, чем до беременности – к 20-й нед. беременности. Наибольшее гемодинамическое напряжение достигается к 32-й нед. беременности. Гемодинамические изменения еще больше возрастают при физической нагрузке, и расход O_2 повышен у беременных по сравнению с небеременными женщинами. При интенсивной и (или) длительной физической нагрузке может возникать дефицит O_2 , при котором некоторые ткани могут оказаться в состоянии кислородного голодания.

Недостаток O_2 может привести к блокированию биохимических реакций в энзимных системах как у матери, такиуплода и к накоплению у них цАМФ и холестерина.

Синдром истощения сейчас играет большую роль в возникновении гестоза, чем раньше. В современном обществе женщины часто работают полный рабочий день в дополнение к их обычным обязанностям домашней хозяйки, жены и матери. Очень часто они работают по 16 ч в день, что ведет к хроническому истощению и стрессу.

Многие биохимические реакции могут быть заблокированы вследствие относительного недостатка питательных веществ и гормонов. Синтез прогестерона может нарушаться в плаценте и в коре надпочечников, где прогестерон является предшественником кортизола. Кортизол составляет 80 % кортикальных гормонов и является необходимым для многих биологических функций, особенно связанных с продукцией энергии.

- *Эмоциональный стресс.*

Селье (1950) показал, что любой стресс вызывает в основном одинаковые изменения физиологических процессов и биохимических реакций на уровне клеточного метаболизма. Эмоциональный стресс, действуя на систему кора головного мозга – гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников, вызывает длительную АКТГ-стимуляцию, истощение коры надпочечников и избыток цАМФ. Хотя беременная женщина может противостоять значительному количеству стрессов небольшой интенсивности и продолжительности, не заболев при этом, и родить здорового ребенка, но, если она подвергается сильному стрессовому воздействию в течение долгого времени, это может привести к истощению коры надпочечников и избытку цАМФ, что также может явиться этиологическим фактором возникновения гестоза.

- *Недостаток кальция.*

Недостаток кальция в I половине беременности может привести к блокаде энзимных реакций в клетках многих органов. Сюда относятся не только метаболизм костей, свертывание крови, но и те процессы, где Ca^{2+} активирует внутриклеточные протеины, такие как кальмодулин и такие, где Ca^{2+} служит вторичным мессенджером. Механизм обратной связи ведет к избытку цАМФ, что может также привести к развитию гестоза.

ДЕЙСТВИЕ ИЗБЫТКА цАМФ В КОРЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- *Возникновение избытка холестерина.*

При нарушении синтеза стероидных гормонов в коре надпочечников возникающий там избыток цАМФ может продолжать вызывать синтез свободного холестерина. Этот избыточный холестерин может затем поступать в кровь, что ведет к гиперхолестеринемии, которая часто встречается у беременных и более выражена при развитии гестоза. Недостаточные состояния матери сказываются на состоянии плода, что ведет к нарушению остального стероидогенеза. Холестерин накапливается в крови плода. Гиперхолестеринемия ведет к холестериновым эндартериитам у матери, плода и в плацентарных сосудах.

- *Возникновение избытка альдостерона и кортизола.*

Избыток цАМФ также ведет к избыточному синтезу кортизола и альдостерона, выделяющихся в кровь. Альдостерон слабо связывается с протеинами плазмы крови и быстро выходит из крови в клеточную и межклеточную жидкость. В месте нахождения он вызывает внутри-, экстрацеллюлярную и васкулярную задержку Na^+ и воды. Также он вызывает задержку Na^+ и воды в почках, действуя на клетки дистальных канальцев и коллекторного протока.

ДЕЙСТВИЕ ИЗБЫТКА КОРТИКАЛЬНОГО цАМФ ВНЕ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- *Возникновение избытка ренина.*

Обычно цАМФ действует в той клетке, где он синтезирован. Внутриклеточная концентрация цАМФ равна примерно 10^{-7} М, в то время как в плазме крови – 10^{-9} М. Гормоны в нормальных условиях могут повышать содержание цАМФ в плазме крови в 40 раз, тем не менее введенный извне цАМФ неэффективен в этой концентрации из-за слабой абсорбции клетками. Некоторые аналоги цАМФ легче проникают в клетку и используются в эксперименте для получения цАМФ-подобного эффекта.

В эксперименте с использованием суспензии клеток почки было показано, что добавление цАМФ вызывает статистически значимое повышение продукции ренина. Если цАМФ производится в количествах, превышающих физиологические, и наступает истощение коры надпочечников, тогда большие количества цАМФ могут поступать в кровь и достигать около клубочковых клеток почек (юстагломерулярные клетки), что может привести к синтезу избыточного ренина, который превратится в ангиотензин II (АII), являющийся наиболее сильным из известных сосудосуживающих веществ. Вдобавок ангиотензин действует на периферические адренергические нейроны и на мозговую часть надпочечников, вызывая синтез и выделение катехоламинов, что также действует на мозговые центры, вызывая повышение симпатической активности, и все это вместе приводит к повышению артериального давления.

- *Избыток цАМФ вызывает вазопрессиноподобный эффект в клетках почечных канальцев.*

Вазопрессин, или антидиуретический гормон, секретируется нейронами супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса и накапливается в заднем отделе гипофиза. Его секреция и выделение контролируются осморецепторами, находящимися в гипоталамусе, которые чувствительны к изменениям осмотического давления в плазме крови. В этих клетках почечных канальцев цАМФ вызывает резкое повышение проницаемости клеточных мембран, обращенных в просвет канальца с луминальной стороны к воде, мочеvine и другим растворимым веществам, что ведет к задержке воды. Количество мочи уменьшается, и она становится концентрированной. Избыточное действие вазопрессина может привести к периферическим отекам. При истощении коры надпочечников и продукции сверхфизиологических количеств цАМФ его уровень в плазме крови становится настолько высок, что абсорбируется в значительных количествах как юстагломерулярными клетками, так и клетками почечных канальцев. Тогда действие избытка цАМФ на клетки почечных канальцев приводит к возникновению отека.

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ

Если кортикальный стероидогенез у матери и плода нарушается вследствие какой-либо причины, это ведет к избыточному синтезу цАМФ, холестерина, альдостерона и к задержке

Na^+ , как это описано выше. Гиперхолестеринемия вызывает холестериновые эндартерииты у матери, у плода и в плацентарных сосудах. В то же время избыток цАМФ ведет к гиперсинтезу ренин-ангиотензина, что вызывает спастические васкулиты в сосудах плаценты. Все это вместе может привести к окклюзии сосудов плаценты. Если в процесс вовлечены мелкие сосуды ворсинок, ворсинка может подвергнуться дегенерации и абсорбции или же рядом с дегенерирующей ворсинкой может происходить фибринообразование. Если затронуты крупные сосуды, может произойти инфаркт и дегенерация плаценты, на месте инфаркта может сформироваться рубец или киста. При обширной дегенерации ворсинок плацента теряет способность продуцировать прогестерон, необходимый для поддержания беременности, и также нарушается синтез кортикальных стероидов.

РАННИЕ ФАЗЫ ГЕСТОЗА

- *Отек беременных.*

Предпосылки для развития гестоза в конце I половины или в начале II половины беременности. Истощение коры надпочечников у матери и плода, вызываемое в I половине беременности плохим питанием и различными стрессами, во II половине беременности – замещением прогестерона кортизолом, сопровождается продукцией сверхфизиологических количеств цАМФ у матери и плода. В коре надпочечников избыток цАМФ вызывает избыточный синтез холестерина (холестерина) и альдостерона. Вне коры надпочечников избыток цАМФ вызывает вазопрессиноподобный эффект в почечных канальцах и задержку воды, что усиливается действием альдостерона и ведет к отекам и задержке натрия в различных тканях и органах, включая стенки артерий.

- *Начало гипертонии.*

Избыток цАМФ вызывает избыточный синтез ренин-ангиотензина в юктагломерулярных (около клубочковых) клетках. Ангиотензин стимулирует дальнейший синтез альдостерона. Наибольшие дозы ангиотензина в эксперименте у животных вначале не вызывают изменений артериального давления, но, безусловно, вызывают повышение секреции альдостерона. Позже, когда альдостерон уже привел к накоплению натрия в стенках сосудов, эти же самые малые дозы ангиотензина вызовут повышение артериального давления.

Ангиотензин приводит к повышению содержания Ca^{2+} в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов, вызывая поступление Ca^{2+} через рецепторно-управляемые каналы клеточной мембраны и высвобождение Ca^{2+} из мембранного пула (резервуаров) из эндоплазматического ретикулума.

Повышение содержания натрия в клетке и воздействие цАМФ могут вызвать уменьшение Na-Ca-обмена и привести к еще большему увеличению содержания Ca^{2+} в цитоплазме. Повышенное количество Ca^{2+} в цитоплазме приводит в свою очередь к повышению активности киназы легкой цепи миозина, к усилению фосфорилирования легкой короткой миозиновой цепи и тонического сокращения (тонуса) гладкомышечных клеток в стенках артерий, что ведет к повышению артериального давления.

В I половине беременности артериолы ворсинок оказываются весьма чувствительными к гиперхолестеринемии и сосудосуживающему действию ангиотензина. Плацентарные артерии тех пациенток, у которых развивается гестоз, поражены обширными эндартериитами, склерозированием и тромбозами и развитием дегенерации ворсинок.

У беременных крольчих, у которых удаление в конце I триместра беременности щитовидной железы вызывает гиперхолестеринемия у плода, также наблюдаются сильно выраженные холестериновые эндартерииты плацентарных сосудов.

Таким образом, рассматривая клеточные механизмы артериальной гипертензии, вызванной беременностью, следует заключить, что гипертония возникает вследствие увеличения выше нормы содержания Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов. Гипертония (гестоз), обусловленная беременностью, вызывается недостатком Са, что ведет к уменьшению содержания Са в межклеточной жидкости, это деполяризует клеточные мембраны и повышает потенциал нейронов в гладкомышечных клетках, что влечет за собой вход избыточного Ca^{2+} .

В течение I половины беременности плохое (несбалансированное, недостаточное) питание и стрессы вызывают истощение адреносекреторной деятельности коры надпочечников и избыток цАМФ, что в свою очередь ведет к:

- 1) гиперхолистеринемии, эндартериитам и дегенерации ворсинок хориона;
- 2) избытку альдостерона, вызывающему задержку натрия и воды;
- 3) повышению в крови содержания ангиотензина, повышающего артериальное давление, что вызывает увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} и спазм гладкомышечных клеток сосудов;
- 4) вазопрессиноподобному действию на почечные каналцы, что ведет к задержке воды.

Дегенеративные изменения ворсинок хориона ведут к недостатку прогестерона. Прогестерон заменяется кортизолом, вызывая еще большее истощение коры надпочечников и, в тяжелых случаях, его некроз. Во II половине беременности возрастающий недостаток Ca^{2+} и гипокальциемия межклеточной жидкости ведут к проникновению избыточного Ca^{2+} в гладкомышечные клетки сосудов, а преганглионарные симпатические нейроны приводят к высвобождению избыточного ацетилхолина. В постганглионарных адренергических нейронах избыток ацетилхолина ведет к дополнительной секреции α -адренергических катехоламинов с высвобождением большого количества Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосудов с усилением их спазма и появлением артериальной гипертонии. Повышение содержания Ca^{2+} в поперечно-полосатых мышцах вызывает судорожные сокращения мышц.

Такова общая конструкция патогенеза первичной гипертензии беременных, составляющая основу мембранной концепции. 1. Замещение недостатка прогестерона кортизолом у матери и плода.

Известно, что кортизол и прогестерон могут замещать друг друга в метаболических процессах, если имеется недостаток одного из них. Удаление коры надпочечников у экспериментальных животных обычно заканчивается смертельным исходом в течение 5 – 7 дней. Но этого, например, не происходит у 13-ringer бурундука, у которого полное удаление коры надпочечников имеет незначительные последствия, так как ее функции берут на себя яичники.

В яичниках развивается ткань, подобная ткани коры надпочечников. Прогестерон продлевает продолжительность жизни у животных с удаленной корой надпочечников, и некоторые из них могут сохранять удовлетворительное состояние неограниченно долгое время. Эстрогены и тестостерон не оказывают подобного эффекта. Экспериментальные животные после удаления коры надпочечников остаются в удовлетворительном состоянии, если имеется беременность или функционирует желтое тело, вплоть до окончания беременности или удаления желтого тела.

В случае недостатка прогестерона, что наблюдается при дегенерации плаценты, восстановительные механизмы вызывают увеличение выработки гормонов, которые стимулируют синтез прогестерона в тех железах, на которые они воздействуют. Кора надпочечников начинает синтезировать больше прогестерона. Взамен синтезируется больше кортизола и альдостерона из прогестерона, которые обладают способностью секретироваться. В более

поздние сроки беременности, при продолжающейся плацентарной дегенерации, недостаток прогестерона еще более усиливается. Кора надпочечников продолжает подвергаться стимуляции вплоть до ее истощения, и может наступить ее некроз. Общий вес коры надпочечников матери и плода составляет примерно 20 г, а вес плаценты 400 – 800 г; ясно, что способность коры надпочечников продуцировать прогестерон мала по сравнению с плацентой. Удельная продукция кортизола (по отношению к весу и размерам тела) у плода соответствует таковой у взрослого. Относительное количество свободного кортизола по сравнению со связанными протеинами плазмы крови гораздо больше у плода (36 %), чем у матери (12 %). Поэтому существует градиент свободного кортизола от плода к матери. Вследствие наличия этого градиента и в результате замещения прогестерона кортизолом в случае дегенеративных изменений в плаценте регуляторные механизмы, воздействуя на гипофиз плода, вызывают усиление секреции АКТГ. За этим вскоре следует гиперплазия коры надпочечников плода, и это оказывается причиной «фетальной зоны», которую часто (но не всегда) находят при рождении у человека и у некоторых видов млекопитающих.

2. Некроз коры надпочечников.

Обнаруживаются некрозы и геморрагические инфаркты в участках коры надпочечников, взятых на биопсию при гестозе [Attia et al., 1970], а также в коре надпочечников в случае летального исхода. Продукция больших количеств цАМФ в коре надпочечников, когда они истощаются, должна прекратиться при наступлении некроза. Клиническая картина убедительно это доказывает. При нормальной беременности содержание цАМФ в моче, крови и амниотической жидкости повышается в III триместре беременности, а при гестозе оно достигает примерно лишь половины значений при нормальной беременности и приближается к средним значениям у небеременных. Когда эти значения определяются выше нормальных на сроках 16 – 24 нед. беременности, тогда развивается гестоз. Низкое содержание ренин-ангиотензина и альдостерона в тяжелых случаях гестоза можно объяснить низким уровнем цАМФ после некроза коры надпочечников.

3. Прогрессирующий недостаток Са.

По мере развития беременности потребность в Са возрастает. Во II половине беременности объем общего метаболизма повышается примерно на $\frac{1}{3}$ и требуется больше Са, который участвует во многих метаболических процессах. Большие количества Са необходимы для быстро растущего организма (скелета) плода. Многие беременные женщины получают менее 1000 мг Са в день, в то время как исследования показывают, что они нуждаются в большем количестве. Duggin et al. (1974) установили, что если беременная получает 2000 мг Са в день, то ею абсорбируется и удерживается кальция больше, чем у тех, кто получает 1000 мг. В обеих группах выделяется одинаковое количество Са в моче. У тех беременных, которые получают 1000 мг Са, его позитивный баланс составляет 142 мг в день, а у тех, кто получает 2000 мг, позитивный баланс – 305 мг.

Недостаток поступления Са с пищей может привести к гипокальциемии в межклеточной жидкости. В этом случае регуляторные механизмы приводят к увеличению выработки паратиреоидного гормона, способствующего высвобождению Са из костей. Этот механизм может поддерживать содержание Са в межклеточной жидкости на уровне, близком к норме, если недостаток Са невелик и непродолжителен. Некоторое количество Са костей существует в мобильной форме, которая может быстро абсорбироваться в случае недостатка поступления Са извне. Тем не менее большая часть Са костей находится в форме устойчивых соединений и весьма медленно подвергается реабсорбции в случае недостатка поступления Са. Этот процесс оказывается неспособным поддерживать нормальный уровень Са в межклеточной жидкости, если во время беременности, когда потребности в Са остаются высокими в течение длительного времени, поступление Са извне недостаточно.

- Гипокальциемия в межклеточной жидкости ведет к повышенному содержанию ацетилхолина и α -адренергических катехоламинов, спазму гладкомышечных клеток сосудов и гипертензии. Гипокальциемия в межклеточной жидкости деполяризует клеточные мембраны преганглионарных симпатических нервов, относящихся к гладкомышечным клеткам сосудов, и повышает активный потенциал. Са проходит в клетку через канал, управляемый потенциалом. Активный потенциал проходит вдоль нейронного аксона к двигательному окончанию и вызывает высвобождение ацетилхолина посредством экзоцитоза, причем количество высвобождаемого ацетилхолина определяется количеством поступившего Са. Затем в постганглионарных адренергических нейронах ацетилхолин запускает высвобождение катехоламинов, которые посредством α -рецепторов приводят к повышению содержания Са в клетках гладкой мускулатуры сосудов, вызывая сокращение и спазм.

Если это воздействие продолжительно, то развивается гипертензия. Свидетельством в пользу данного механизма развития гестоза является то, что содержание адреналина и норадреналина в моче и в крови гораздо выше у тех, у кого развился гестоз, чем в контрольной группе. Кроме того, у больных с гестозом повышено содержание норадреналина и дофамина в мышечной ткани матки. При стимуляции мышечных клеток Ca^{2+} поступает в цитоплазму клетки из резервуаров Са в мембране и эндоплазматической сети, а в гладкой мускулатуре дополнительный Ca^{2+} поступает в цитоплазму из межклеточной жидкости для того, чтобы начать сокращение.

В гладкомышечных клетках нервные импульсы не начинают сокращение, а только регулируют его. Высокое содержание Ca^{2+} повышает активность киназы легких цепей миозина в клетках гладкой мускулатуры, от чего зависит объем фосфорилирования легких цепей миозина. Состояние длительного сокращения гладкой мускулатуры сосудов находится в прямой зависимости от степени фосфорилирования легкой цепи миозина таким образом, что избыток Са в цитоплазме клеток гладкой мускулатуры приводит к длительному (хроническому) сокращению и спазму. Продолжающийся спазм артериальной мускулатуры приводит к разрастанию фиброзной и мышечной ткани в интима и средней оболочке сосуда, к фибринозной дегенерации стенки сосуда, к тяжелому артериосклерозу и гипертонии.

При фибринозной дегенерации в сочетании с холестериновым эндартериитом просвет сосуда может уменьшиться более чем вдвое, и затем может наступить закупорка тромбом. При гестозе отмечается такое же поражение спиралевидных артерий матки и плацентарных артерий. Если в какой-нибудь из них образуется тромб, то инфаркт плаценты неминуем. Если гестоз заканчивается летальным исходом, то при аутопсии выявляется генерализованное поражение артерий, особенно артерий гипофиза, коры надпочечников, печени, окологлобчатого аппарата.

- Гипокальциемия в межклеточной жидкости ведет к спастическим сокращениям поперечно-полосатой мускулатуры и к экламптическим судорогам. Пониженное содержание Са в межклеточной жидкости деполяризует мембраны клеток скелетной мускулатуры и вызывает повышение активного потенциала, что ведет к избыточному поступлению Ca^{2+} в цитоплазму. Процесс может затрагивать также и нервы, относящиеся к этим мышцам. Это ведет к патологическому сокращению скелетных мышц, проявляющемуся в виде подергиваний, тонических и клонических конвульсивных сокращений. Артериолы головного мозга также вовлекаются в процесс, наступает их спазм, что ведет к гипоксии головного мозга и еще большему усилению судорог (рис. 3).

Проведенные в последнее время исследования показывают, что причиной повышения артериального давления является увеличение нормы содержания Са в цитоплазме гладкомышечных клеток сосудов.

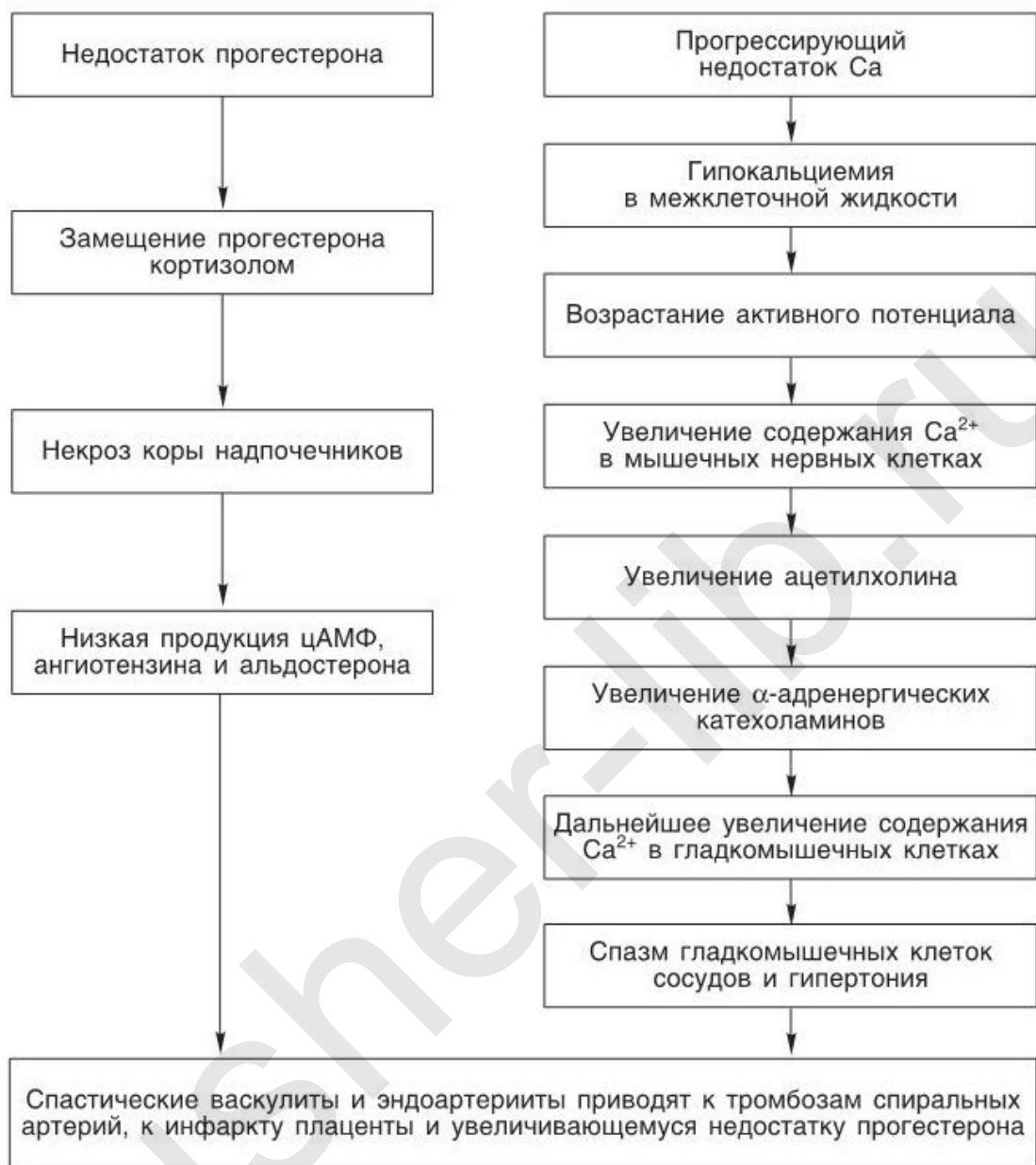


Рис. 3. Схема патофизиологии гестоза во II половине беременности

Парадокс заключается в том, что согласно исследованиям:

- высокая частота развития гипертонии наблюдается в тех группах населения, где потребление Са снижено;
- у экспериментальных животных, получающих мало Са, развивается гипертония, которая проходит при получении животными большего количества Са;
- у беременных женщин, потребляющих много Са, редко развивается гестоз, несмотря на плохие материальные условия и отсутствие пренатального наблюдения и ухода.

Что касается патофизиологии гестоза, то можно выделить две различные, но взаимосвязанные фазы: к 1 – й фазе относятся изменения, возникающие в I половине беременности и происходящие в результате истощения коры надпочечников; 2 – я фаза – это изменения, происходящие главным образом вследствие прогрессирующей недостаточности Са во II половине беременности.

Первичным нарушением в I половине беременности является в буквальном смысле слова наводнение большими количествами цАМФ, продуцируемыми в коре надпочечников после наступившего их истощения.

Вначале причинами истощения коры надпочечников служат: 1) плохое питание; 2) предшествующее заболевание; 3) синдром истощения; 4) эмоциональный стресс.

Избыток цАМФ ведет к: 1) синтезу избыточных количеств холестерина (холестерина) в коре надпочечников и холестеринемии и эндартериитам в сосудах матери, плода и плаценты; 2) избытку альдостерона, вызывающему общую задержку натрия и воды (отеки) во всех тканях, включая стенки сосудов; 3) избытку ренин-ангиотензина и спазмам сосудов ворсинок, что в соединении с холестериновыми эндартериитами ведет к дегенерации ворсинок; 4) вазопрессиноподобному эффекту в клетках почечных канальцев, что ведет к задержке воды и отекам.

Возникающий вследствие дегенеративных изменений плаценты недостаток прогестерона замещается кортизолом у матери и плода. Это усугубляет истощение коры надпочечников, что в конце концов ведет к геморрагиям, некрозу надпочечников и к прекращению продуцирования цАМФ.

Первичным нарушением во II половине беременности является спазм гладкой мускулатуры сосудов, вызываемый избыточным количеством ионов Ca^{+} в клетках.

Недостаточность Са, которая в I половине беременности, наряду с другими факторами, приводит к истощению коры надпочечников, усугубляется во II половине беременности вследствие повышенной потребности в Са со стороны растущего скелета плода и вследствие повышения объема на $\frac{1}{3}$ материнского метаболизма.

Недостаток Са ведет в организме к пониженному содержанию его в межклеточной жидкости, к деполяризации мембран нервных и мышечных клеток и к появлению их активного потенциала. Во время действия активного потенциала Са из межклеточной жидкости поступает в цитоплазму мышечных клеток сосудов, вызывая сокращение, а также поступает в постганглионарные симпатические нейроны, вызывая высвобождение избыточных количеств ацетилхолина. Поступление избыточных количеств ацетилхолина в постганглионарные адренергические нейроны вызывает гиперсекрецию α -адренергических катехоламинов, что ведет к еще большему поступлению Са в клетки, усугубляя спазм и гипертензию.

Поступающий в большом количестве Ca^{2+} в клетки поперечно-полосатых мышц во время действия активного потенциала вызывает экламптические судороги.

КОНЦЕПЦИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

Абрамченко В. В., Баскаковым В. П., Соколовским В. В., Костюшовым Е. В. (1982, 1984, 1987, 1988) разработана новая концепция роли антиоксидантной недостаточности в патогенезе гестоза. Исследования, посвященные изучению клинических и теоретических аспектов патогенеза гестоза, имеют большое научное, практическое, а также социальное значение. Однако, как справедливо отмечалось проф. В. И. Бодяжиной (1987), направленность проводимых исследований ограничивается до сих пор накоплением фактических данных без углубленного их обобщения, что не позволяет создать своевременную концепцию патогенеза данной патологии и, следовательно, разработать перспективные пути ранней диагностики, своевременной профилактики и лечения.

В настоящее время мнение о существовании многих факторов, которые могут принимать участие в формировании гестоза, не утратило своего значения. Одни авторы отводят в генезе заболевания первостепенную роль экзогенным факторам: физическим, химическим, алиментарным, гелиобиологическим; другие – эндогенным: иммунологическим, гормональным, генетическим, гипоксическим и др. Вместе с тем трудно представить, что перечисленные факторы риска действуют на организм беременной каждый в отдельности, независимо друг от друга. По-видимому, состояние женщины в тот или иной период беременности определяется совместным влиянием большинства перечисленных факторов в различных комбинациях, и гестоз было бы логично рассматривать как своеобразное осложнение течения беременности, имеющее многофакторный генез.

Организм беременной через нейроэндокринные регуляторные механизмы отвечает на воздействие внешних и внутренних раздражителей общими неспецифическими реакциями. Биологический смысл этих реакций состоит в мобилизации функциональных резервов организма беременной для поддержания гомеостаза. Совокупность процессов, направленных на сохранение постоянства критических параметров внутренней среды организма во время беременности при действии разнообразных агентов, составляет механизм адаптации, или неспецифической резистентности организма. Конечный результат мобилизации адаптационных механизмов (приспособление организма беременной к новым условиям среды или несостоятельность систем неспецифической защиты, имеющая следствием развитие болезни) зависит от ряда условий: силы и продолжительности действия раздражителя, индивидуальных генетических, возрастных особенностей организма и др.

Адаптационные неспецифические реакции, развивающиеся в ответ на действие экстремальных факторов, характеризуются наличием стадий (или фаз), имеют широкий диапазон изменений и затрагивают разные уровни структурной организации: субмолекулярный, молекулярный, надмолекулярный, субклеточный, клеточный, органо-тканевой и организменный.

От функциональной полноценности механизмов неспецифической резистентности (как в целом, так и отдельных звеньев) зависит состояние адаптационных процессов.

В связи с этим возникает принципиально важный для понимания патогенеза гестоза вопрос: за счет какого конкретного механизма адаптированный организм беременной при действии факторов риска превращается в неадаптированный?

Для получения ответа на вопрос целесообразно использовать при изучении патогенеза гестоза концепции современной биохимии. Подобный подход позволяет надеяться на успешное решение таких важных в практическом отношении задач, как оценка индивидуальной защитной «мощности» систем адаптации или разработка способов искусственного

повышения неспецифической резистентности организма беременной с помощью немедикаментозных и медикаментозных средств для профилактики и лечения гестоза.

Одной из концепций, которая, по нашему мнению, может приблизить специалистов к пониманию сущности нарушений механизмов гомеостаза при гестозе, является концепция, рассматривающая *антиоксидантную недостаточность организма беременной как пусковой механизм заболевания*.

В соответствии с новой концепцией развития гестоза предполагается, что в ответ на действие экзогенных и эндогенных факторов риска в материнском организме возрастает интенсивность адаптивных биохимических реакций, результатом побочного действия которых является увеличение количества первичных свободных радикалов. Последние инициируют образование перекисных соединений. Эти соединения в силу высокой электрофильности способны вызывать окислительную модификацию различных биосубстратов и оказывать повреждающее действие на клетку. Проявлению патогенного действия перекисных соединений препятствует многокомпонентная антиоксидантная система организма (АОС), имеющая непосредственное отношение к молекулярным механизмам неспецифического гомеостаза.

В частности, АОС обеспечивает связывание свободных радикалов, предупреждает образование перекисей или вызывает их разрушение [Glaving, 1963]. По современным представлениям, АОС состоит из неферментативного звена – водорастворимых диализуемых (низкомолекулярные тиолы, аскорбиновая кислота – АК) и жирорастворимых (токоферол, витамины А, К, Р, убихинон и др.) веществ и ферментативного звена, включающего оксидоредуктазные (глутатионредуктаза – ГР) и антиперекисные (глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза – СОД, каталаза и др.) ферменты. Важно подчеркнуть, что функционирование неферментативного и ферментативного звеньев АОС зависит от фонда доноров водорода. Последний поставляется за счет каталитического дегидрирования субстратов биологического окисления, осуществляемого в первой фазе пентозофосфатного цикла (ПФЦ), в процессе гликолиза, в цикле Кребса и β -окисления высших жирных кислот. Этим объясняется тесная взаимосвязь между уровнем биоантиоксиданта в тканях и активностью дегидрогеназ.

Предполагается, что экстремальные факторы риска, воздействуя на организм матери, могут провоцировать неадекватное напряжение, а затем и истощение АОС, что в конечном итоге может привести к срыву ее функционирования. Как считают авторы, патогенное воздействие факторов риска на АОС организма беременной осуществляется за счет модификации ряда биохимических и иммунохимических реакций, и, в частности, тех, которые имеют прямое или косвенное отношение к функционированию АОС. Это прежде всего окислительно-восстановительные реакции в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах, процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), влияющие на уровень антиоксидантов липидной природы, активность антиперекисных ферментов и оксиредуктаз.

Правомерность высказанных суждений подтверждается результатами проведенных нами исследований.

Комплексное клиническое обследование с использованием современных клинико-физиологических и биохимических методов было проведено у 320 женщин с различными формами гестоза – отеками беременных, нефропатией I – III ст. тяжести, преэклампсией, эклампсией. Для сравнения было обследовано 46 здоровых небеременных женщин и 56 женщин с физиологически протекающей беременностью при сроке 28 – 40 нед.

Как показал анализ полученных данных, у женщин с физиологически протекающей беременностью по сравнению со здоровыми небеременными женщинами была повышена активность как неферментативного, так и ферментативного звена АОС. В частности, отмечалось увеличение содержания в крови восстановленных эквивалентов небелковой тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем (SH-групп и АК) и

незначительное накопление их окисленных производных (SS-групп, дегидроаскорбиновой – ДАК и дикетогулоновой кислот – ДКГК). Следствием этого явилось увеличение коэффициентов SH/SS и АК/ОФ. Наряду с этим имело место повышение уровня α -токоферола на фоне умеренно выраженной активации ПОЛ, о чем свидетельствует нарастание в крови малонового диальдегида (МДА).

Активация функции ферментативного звена АОС выражалась в тенденции к увеличению содержания в крови СОД, каталазы и особенно ГР.

Как считают авторы, повышение концентрации восстановленных эквивалентов небелковой тиол-дисульфидной (представленной в системе крови в основном глутатионом) и аскорбатной окислительно-восстановительных систем связано с увеличением активности ГР, которая поддерживает восстановительный потенциал глутатиона. В свою очередь, глутатион путем восстановления ДАК способствует регенерации АК. Вместе с тем ГР катализирует восстановление окисленного глутатиона, используя для этого никотинамидадениндинуклеотидфосфат – НАДФ # H_2 . Образование НАДФ # H_2 зависит от активности дегидрогеназ-глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – важнейших метаболических циклов, в частности ПФЦ, гликолиза, цикла Кребса, β -окисления высших жирных кислот. Образующийся при этом НАДФ # H_2 может быть использован как источник атомов водорода, необходимых для нормального функционирования АОС. В свете сказанного есть все основания полагать, что повышение уровня восстановленных эквивалентов может быть обусловлено активацией дегидрогеназ.

Высказанное предположение согласуется с результатами исследований ряда авторов, выявивших активацию Г-6-ФДГ, ЛДГ, СДГ в поздние сроки физиологически протекающей беременности [Машаева Л. Л. и др., 1985; Чиладзе З. А. и др., 1981].

Говоря о причинах изменения уровня субстратов липидной природы, можно предположить, что повышение концентрации α -токоферола в крови связано с мобилизацией синтетических процессов.

Повышение в крови содержания МДА наряду с активацией антиперекисных ферментов (СОД, каталазы) свидетельствует о возрастании интенсивности реакций свободнорадикального окисления (СРО). Именно умеренная интенсивность этих реакций является условием активации АОС клеток и тканей материнского организма, играя важную роль в механизмах его адаптации к новым условиям среды и предотвращая возможность развития функциональных расстройств или патологических изменений в жизненно важных органах и системах организма беременной.

Иной характер изменений компонентов АОС был обнаружен при обследовании беременных, страдающих гестозом. Так, при всех клинических формах этой патологии были обнаружены дефицит α -токоферола и нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза в небелковой тиол-дисульфидной и аскорбатной системах. В частности, отмечалось уменьшение содержания восстановленных (SH-групп и АК) и увеличение концентрации окисленных (SS-групп, ДАК, ДКГК) эквивалентов указанных систем. Следствием этого явилось уменьшение коэффициентов SH/SS и АК/ОФ. Выявленные нарушения являются следствием окислительной модификации субстратов, о чем свидетельствует сдвиг окислительно-восстановительного равновесия в сторону окисленных форм в небелковой тиол-дисульфидной и аскорбатной системах и накопление значительных концентраций МДА в крови больных. Указанные нарушения коррелировали с тяжестью течения токсикоза. Вместе с тем можно предположить, что снижение уровня восстановленных эквивалентов обусловлено инактивацией дегидрогеназ. Естественно, это предположение нуждается в подтверждении специальными исследованиями.

Наряду с вышеизложенным в состоянии ферментативного звена АОС выявлена дефицитность изменений активности оксидоредуктазных и антиперекисных соединений (фер-

ментов) в зависимости от тяжести течения гестоза. При отеках беременных обнаружена активация ГР, СОД, каталазы, тогда как при нефропатии I – III ст., преэклампсии и эклампсии имело место снижение активности энзимов. По-видимому, эта двухфазность в значительной мере обусловлена разным уровнем интенсивности реакций СРО при начальной и тяжелых формах гестоза.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении буферной емкости АОС организма беременной на фоне многократного усиления реакций АОС при всех клинических формах гестоза.

Согласно полученным данным, можно предположить, что в условиях несостоятельности антиоксидантной системы организма беременной «мишенью» для биологического действия патогенных агентов (дисульфидов, ДАК, перекисных соединений, синглетного кислорода и др.) являются белки, нуклеиновые кислоты, субстраты липидной природы, окисление которых приводит к их модификационным изменениям и, как следствие этого, к нарушениям биологической активности, синтеза, транспорта ферментов, гормонов, витаминов, медиаторов, изменениям рецепции, мембранной проницаемости, а также к энергетическому дефициту и нарушениям транспорта гемоглобином кислорода и утилизации его тканями.

Указанные нарушения приводят к радикальным изменениям режимов жизнедеятельности организма и в конечном итоге к дезинтеграции гуморальных и клеточных механизмов защиты, что и может явиться основой нарушений деятельности ЦНС и ВНС, угнетения процессов тканевого дыхания, увеличения сосудистой проницаемости и внутрисосудистых расстройств. В свою очередь, результатом указанных нарушений являются изменения циркуляторного гомеостаза и системы гемостаза, сосудистой реактивности и микроциркуляции, сердечной деятельности, а также расстройств легочного газообмена, что и приводит к развитию гипоксии тканей и органов.

В дальнейшем гемоциркуляторные нарушения в сочетании с тканевой и клеточной гипоксией приводят к функциональным и морфологическим изменениям в органах и системах жизнеобеспечения – мозге, печени, почках, фетоплацентарной системе и др.

Вследствие неспособности органов и систем, регулирующих гомеостаз, к устранению промежуточных и конечных продуктов обмена возникают метаболические расстройства, характеризующиеся избыточным накоплением в организме недоокисленных продуктов обмена, свободных радикалов, перекисных соединений, что приводит к метаболическому ацидозу. Последний способствует прогрессированию обменных нарушений, в частности истощению компонентов АОС организма беременной.

Так создается порочный круг, усугубляющий изменения гомеостаза при гестозе (рис. 4).

Таким образом, все сказанное выше позволяет предположить, что патофизиологические механизмы гестоза обусловлены антиоксидантной недостаточностью. Первостепенное значение при этом имеют нарушения, касающиеся центральных и периферических нервных механизмов, сердечной деятельности, сосудистого и внутрисосудистого русла, процессов тканевого дыхания в организме матери, которыми определяется последовательность патологических сдвигов, приводящих к отеку, гиповолемии, диспротеинемии и дисэлектролитемии, нарушениям микроциркуляции, олигурии, гипертензии, нарушению маточно-плацентарного кровообращения, гипотрофии и риску внутриутробной гибели плода, выявленных при изучении данной патологии.

Выраженность клинических проявлений заболевания зависит как от силы и длительности действия патогенных факторов риска, так и от степени истощения компонентов АОС, роль которых сводится к защите биосубстратов организма беременной от патогенного действия этих факторов.

В пользу этого предположения говорит терапевтический эффект, достигнутый при комплексном применении триады препаратов, обладающих антиоксидантными свойствами, – унитиола, АК и токоферола.

Не вызывает сомнений необходимость продолжения исследований, направленных на всестороннее и глубокое изучение молекулярных механизмов антиоксидантной защиты при гестозе. Эти работы могут позволить пересмотреть некоторые традиционные представления о патогенезе заболевания и соответственно его фармакотерапию.

akusher-lib.ru

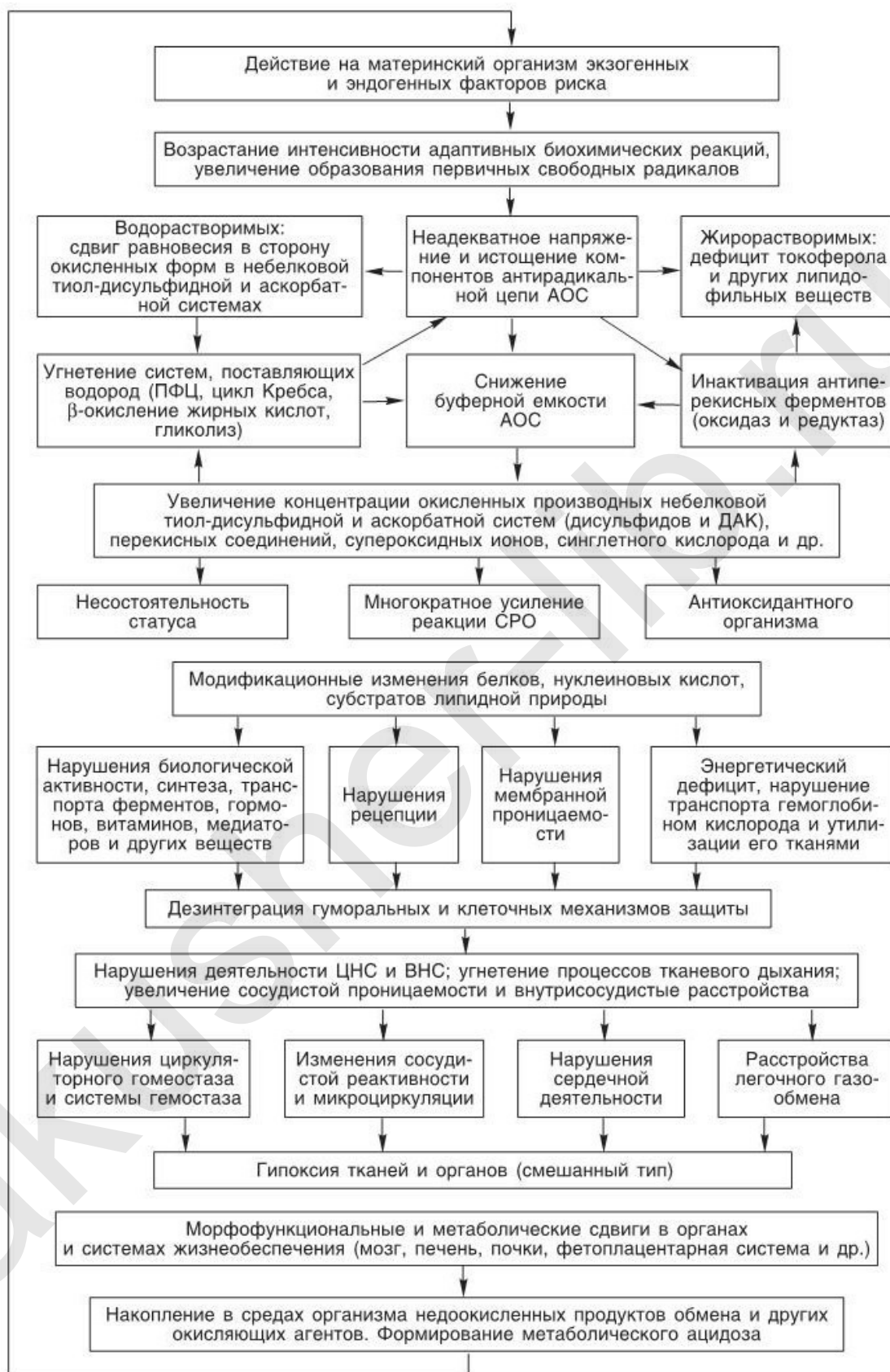


Рис. 4. Схема патогенетических механизмов развития гестоза

СПОСОБЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ И СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ГЕСТОЗА

- Определение соотношения концентраций восстановленных и окисленных форм тиолов и аскорбиновой кислоты SH/SS и АК/ОФ в крови – способ лабораторной диагностики клинических форм и степени тяжести гестоза [Соколовский В. В., Баскаков В. П., Абрамченко В. В. и др., 1982].

В литературе последних лет уже неоднократно высказывалось мнение о том, что редуцированные формы (SH-группы и АК) являются малоинформативными и не всегда объективными показателями истинного состояния окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах. Достоверное представление о состоянии равновесия в указанных системах возможно лишь на основании оценки соотношения концентраций восстановленных и окисленных форм тиолов и аскорбиновой кислоты SH/SS и АК/ОФ [Соколовский В. В. и др., 1974]. В связи с этим у больных, страдающих гестозом отечно-нефротического ряда, определялись не только редуцированные формы (АК и SH-групп), но и их окисленные производные (ОФ и SS-группы). Критериями, характеризующими состояние и степень выраженности нарушений в исследуемых системах, явились восстановительно-окислительные коэффициенты SH/SS и АК/ОФ.

Выявленные нарушения характеризовались увеличением содержания окисленных форм аскорбиновой кислоты и белковых SS-групп, уменьшением редуцированных форм АК и белковых SH-групп, а также уменьшением восстановительно-окислительных коэффициентов SH/SS и АК/ОФ. Указанные изменения коррелировались с тяжестью течения патологии. Вместе с тем необходимо отметить, что на фоне количественного увеличения окисленных форм аскорбиновой кислоты и белковых SS-групп в ряде случаев в крови больных одновременно определялось относительно высокое содержание редуцированных форм АК и SH-групп. В этих случаях нарушения в белковой тиол-дисульфидной и аскорбатной системах только лишь по количественному содержанию восстановленных форм АК и белковых SH-групп, как это предлагают Р. Л. Шуб (1961), К. В. Воронин и соавт. (1978), Д. З. Григорян (1981), без учета показателей их окисленных форм (ОФ и SS-групп), указывают на незначительные сдвиги окислительно-восстановительного равновесия в исследуемых системах. Показатели АК и SH-групп свидетельствовали о легком течении патологии. В то же время на основании клинической картины заболевания у больных было диагностировано тяжелое течение гестоза.

Таким образом, редуцированные формы АК и белковых SH-групп являются малоинформативными и не всегда объективными показателями истинного состояния окислительно-восстановительного равновесия в белковой и аскорбатной системах крови. Использование их в акушерской практике в качестве критериев, характеризующих состояние и степень выраженности нарушений в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах крови больных, а также тестов лабораторной диагностики клинических форм гестозов может привести к ошибочному заключению о состоянии равновесия в указанных окислительно-восстановительных системах и, следовательно, о тяжести клинического течения патологии.

Предлагаемые восстановительно-окислительные коэффициенты и АК/ОФ исключают возможность подобной ошибки, являются объективными и информативными показателями, характеризующими истинное состояние окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах крови больных, что позволяет рекомендовать их в качестве достоверных ранних прогностических и диагностических тестов.

- Способ лабораторной диагностики клинических форм и степени тяжести гестозов путем определения показателей стабильности липопротеиновых комплексов в сыворотке крови.

Нарушению синтеза и стабильности липопротеиновых комплексов (ЛПК) придается большое значение в патогенетических механизмах увеличения мембранной проницаемости и развитии гипоксии при различных заболеваниях. Имея в виду важность этой информации для понимания патогенеза гестоза, определялась стабильность ЛПК в сыворотке крови больных, изучалась их роль в биохимических механизмах, лежащих в основе сосудистых нарушений и развитии гипоксии при данной патологии. Для определения прочности связи липид – белок в ЛПК использован метод Л. Л. Делямура (1968).

Результаты исследования показали, что если в поздние сроки нормально протекающей беременности имеется лишь тенденция к изменению стабильности ЛПК, то при беременности, осложненной гестозом, дестабилизация ЛПК явно выражена, при этом она тем значительнее, чем тяжелее течение заболевания. Особенно ценным является то, что изменения показателей стабильности ЛПК определялись раньше выраженных клинических симптомов патологии. Иными словами, опережали клиническую картину заболевания.

Кроме того, отмечалась нормализация показателей стабильности ЛПК при клиническом выздоровлении больных.

Учитывая значение обнаруженных нарушений в патогенетических механизмах развития патологии, пришли к выводу о целесообразности определения показателей стабильности ЛПК сыворотки крови с целью использования их в акушерской практике в качестве ранних прогностических и диагностических тестов оценки развития гестозов, контроля эффективности лечения и определения сроков госпитализации больных с данным заболеванием [Соколовский В. В., Баскаков В. П., Абрамченко В. В., Варфоломеев Д. И., Костюшов Е. В., 1982].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИОКСИДАНТОВ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Выраженность клинических проявлений гестоза предположительно зависит от силы и длительности действия патогенных факторов и от степени истощения компонентов биоантиоксидантной системы (небелковой и тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем).

Исходя из этого, с целью коррекции выявленных нарушений в тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных системах в общепринятую схему лечения гестоза были дополнительно включены лекарственные средства, обладающие антиоксидантными свойствами, – 5 % раствор *унитиола* и 5 % раствор *натриевой соли аскорбиновой кислоты*.

Комплексная интенсивная терапия проведена 93 больным гестозом: 43 (контрольная группа) получали лечение по общепринятой схеме; 50 (основная группа) проводилась терапия, при которой в общепринятую схему лечения была включена комбинация указанных препаратов. Показатели состояния тиол-дисульфидной и аскорбатной систем с вычислением коэффициентов SH/SS и АК/ОФ определялись до начала и на 6-е сутки лечения.

Первая серия исследований. 43 больных контрольной группы (отеки беременных, нефропатия I – III ст.) получали лечение по общепринятой схеме – диетотерапию, гипотензивные препараты, магнезиальную терапию, транквилизаторы, спазмолитики, мочегонные, антигистаминные препараты и др. Кроме того, проводилась инфузионная терапия – гемодез, реополиглюкин, комплексы аминокислот и альбуминов.

Препараты назначались по показаниям в зависимости от формы и степени тяжести патологии. Несмотря на клиническое улучшение течения заболевания, показатели величин коэффициентов SH/SS, АК/ОФ, используемых в качестве объективных критериев, характеризующих истинное состояние окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах, и устойчивости ЛПК крови по сравнению с показателями до лечения существенно не изменились, что рассматривается как свидетельство продолжающегося патологического процесса.

Вторая серия исследований. 50 больным основной группы (отеки беременных, нефропатия I – III ст.) кроме препаратов, предусмотренных общепринятой схемой лечения, вводили 5 % раствор унитиола (из расчета 1 мл на 10 кг массы тела на введение) в сочетании с 5 % раствором натриевой соли аскорбиновой кислоты (из расчета 2 мл на введение) – 3 инъекции в сутки.

Терапевтический эффект выражался в нормализации исследуемых показателей (коэффициентов SH/SS, АК/ОФ и устойчивости ЛПК крови) у больных с отеками и нефропатией I ст. и значительном их улучшении у больных с нефропатией II и III ст. по сравнению с показателями до лечения. Наряду с этим отмечалось клиническое улучшение течения заболевания.

Проводилось сравнение терапевтического эффекта у 50 больных основной группы с результатами лечения 43 больных контрольной группы. Анализ полученных данных показал, что при включении унитиола с аскорбиновой кислотой в комплекс общепринятых терапевтических средств у больных основной группы повышалась эффективность лечения и значительно снижались сроки лечения по сравнению с больными контрольной группы. В частности, стойкое клиническое улучшение состояния отмечено у 33 (76,74 %) больных контрольной группы на $8,24 \pm 0,58$ -й день лечения, в то время как у 48 (96 %) больных основной группы стойкое улучшение наступало на $5,12 \pm 0,48$ -й день ($p < 0,001$). У этих больных быстрее нормализовалось артериальное давление, уменьшались отеки, улучшались клинические и биохимические показатели крови.

Изучение особенностей течения родов у обследованных больных показало, что при применении комплексной терапии унитиола с аскорбиновой кислотой снизилось в 3 раза число преждевременных и запоздалых родов, уменьшилось в 3 раза число патологических кровопотерь и в 2,5 раза – число оперативных вмешательств. Средняя продолжительность родов (в часах) сократилась с $16,4 \pm 3,8$ в контрольной группе (лечение по общепринятой схеме) до $9,6 \pm 2,3$.

- Положительный терапевтический эффект, полученный при применении унитиола с аскорбиновой кислотой, подтверждает патогенетическую роль тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем в развитии гестоза беременных и позволяет рекомендовать их применение в комплексном лечении данной патологии.

- Вторым показанием к сочетанному применению унитиола с аскорбиновой кислотой является гипоксия плода. Данные объективного изучения состояния плода методом кардиотокографии показали: при однократном применении указанных средств у 36 рожениц, страдающих гестозом, состояние сердечной деятельности плода после внутримышечного (22 роженицы) и внутривенного (14 рожениц) введения унитиола с аскорбиновой кислотой в I периоде родов характеризовалось статистически достоверным увеличением внутриминутных колебаний частоты сердцебиения плода – с $4,05 \pm 0,28$ до $6,04 \pm 0,28$ уд./мин. ($p < 0,001$) после внутримышечного и с $4,22 \pm 0,35$ до $6,66 \pm 0,34$ уд./мин. ($p < 0,001$) после внутривенного введения препаратов, а также повышением миокардиального рефлекса с $16 \pm 1,34$ до $20,05 \pm 1,12$ ($p < 0,05$) после внутримышечного и с $13,11 \pm 2,61$ до $18,72 \pm 1,14$ ($p < 0,05$) после внутривенного введения препаратов, что указывает на улучшение состояния плода.

- Третьим показанием к применению комбинации унитиола с аскорбиновой кислотой является лечение слабости родовой деятельности (СРД), которое проведено у 46 рожениц в I периоде родов. Данные клиники и наружной многоканальной гистерографии, которая проводилась на протяжении всего I периода родов, показали статистически достоверное повышение маточной активности, выражающееся в увеличении амплитуды с $8,76 \pm 0,44$ до $11,39 \pm 0,61$ мм ($p < 0,001$) после внутримышечного (32 роженицы) и с $9,53 \pm 0,9$ до $14,37 \pm 1,15$ мм ($p < 0,05$) после внутривенного введения (14 рожениц) препаратов и возрастанием частоты сокращений матки за 10 мин. с $3,13 \pm 0,34$ до $4,22 \pm 0,31$ ($p < 0,05$) после внутримышечного и с $3,18 \pm 0,16$ до $4,37 \pm 0,35$ ($p < 0,001$) после внутривенного введения.

Это дает основание считать, что применение унитиола и аскорбиновой кислоты в родах способствует улучшению обменных процессов в миометрии, следствием чего является повышение маточной активности.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости применения смеси указанных антиоксидантов в акушерской практике в комплексной терапии гестоза с целью интра- и антенатальной защиты плода, а также в качестве средств, усиливающих родовую деятельность.

КОНЦЕПЦИЯ ГЕНЕЗА ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ ПРИ ГЕСТОЗЕ

Общеизвестно, что поддержание кальциевого гомеостаза является одним из важнейших условий нормального функционирования жизненно важных органов и систем.

С этой точки зрения трудно переоценить значение гипокальциемии в возникновении целого каскада нефизиологических реакций в системе мать – плацента – плод во время беременности, осложненной гестозом. Вместе с тем вопрос о молекулярных механизмах, лежащих в основе дефицита кальция при рассматриваемой патологии, до сих пор остается открытым.

Так, в исследовании Roelofsen et al. (1988) изучен метаболизм Ca и Mg в моче и крови при нормальной беременности и при беременности, осложненной гипертензией, или при задержке роста плода. У всех обследуемых уровень Ca в течение беременности снижался. При этом содержание ионизированного Ca не менялось. Концентрация Mg в крови снижалась в начале беременности и оставалась на одном уровне в III триместре. Отмечено, что концентрация Mg в крови повышена при задержке роста плода. Экскреция Ca и Mg с мочой возрастает при беременности и не зависит от осложнений. Таким образом, метаболизм Ca и Mg слабо меняется при патологии беременности.

В противоположность этим данным в работе Taufield et al. (1987) была поставлена задача: может ли гипокальциурия являться прогностическим критерием развития токсикоза. С этой целью авторы выделение Ca с мочой определяли у 40 беременных с гипертензией и у 10 женщин с неосложненным течением беременности. Содержание ионизированного Ca и P в сыворотке крови в обеих группах было одинаковым, экскреция Ca с мочой у здоровых беременных составляла 313 ± 140 , при транзиторной гипертензии – 248 ± 138 , при гипертонической болезни – 233 ± 41 , при токсикозе – 42 ± 29 , при сочетанной его форме – 78 ± 49 мг/сут. Фракционная экскреция Ca с мочой была ниже при гестозе, чем в других группах.

Экскреция Na с мочой оказалась одинаковой. Снижение экскреции Ca с мочой может служить четким лабораторным критерием гестоза. Лечение Mg и Ca приводит к увеличению выделения Ca с мочой. Гипокальциурия служит для дифференцирования гестоза от других заболеваний беременных, сопровождающихся гипертензией. Остается неясным, может ли гипокальциурия являться прогностическим критерием развития гестоза.

В этой связи значительный интерес представляют экспериментальные данные о зависимости кальциевого обмена от состояния окислительно-восстановительного гомеостаза и прежде всего тиол-дисульфидной и аскорбатной систем организма [Мусил Я., 1985; Bruyn et al., 1977; Gambardella, Richardson, 1977].

Отсутствие в литературе сведений о роли тиол-дисульфидной и аскорбатной окислительно-восстановительных систем в молекулярных механизмах генеза гипокальциемии при гестозе послужило основанием для настоящей работы.

С этой целью комплексному клиническому обследованию с использованием современных клинико-физиологических и биохимических методов подверглись 228 женщин в возрасте от 18 до 40 лет, которых распределили следующим образом.

В 1-ю группу вошли женщины с физиологически протекающей беременностью при сроке 38 – 40 нед., в том числе и в начале нормальных родов (всего 38 человек). Указанная группа была взята в качестве контроля (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели плазмы крови больных гестозом

Показатель	Группы обследованных				
	Здоровые (беременные)	Отеки беременных	Нефропатия		
			I ст.	II ст.	III ст.
SH-группы (мкм/л)	504,2 ± 8,21	384,5 ± 6,18*	292,3 ± 7,23*	241,5 ± 8,21*	152,4 ± 9,54*
SS-группы (мкм/л)	173,4 ± 3,99	211,7 ± 7,12*	254,8 ± 9,42*	286,8 ± 10,12*	336,8 ± 12,21*
SH/SS (коэф.)	2,91 ± 0,018	1,82 ± 0,015*	1,15 ± 0,030*	0,85 ± 0,039*	0,45 ± 0,042*
АК (коэф.)	39,74 ± 3,61	34,07 ± 1,48	24,98 ± 1,82*	16,37 ± 2,84*	9,08 ± 2,66*
ДАК (мкм/л)	19,32 ± 1,02	22,71 ± 1,59	27,82 ± 2,48*	35,76 ± 5,58*	43,72 ± 2,83*

Показатель	Группы обследованных				
	Здоровые (беременные)	Отеки беременных	Нефропатия		
			I ст.	II ст.	III ст.
ДКГК (мкм/л)	17,82 ± 1,22	34,63 ± 1,48*	38,04 ± 2,28*	42,02 ± 2,34*	50,53 ± 2,54*
ОФ/ДАК + ДКГК	47,12 ± 2,28	57,34 ± 2,51*	65,86 ± 4,66*	77,78 ± 4,47*	94,25 ± 4,43*
АК/ОФ (коэф.)	0,86 ± 0,12	0,60 ± 0,14*	0,38 ± 0,38*	0,21 ± 0,06*	0,096 ± 0,03*
Ca ²⁺ (ммоль/л)	2,56 ± 0,21	2,01 ± 0,17*	1,88 ± 0,15*	1,54 ± 0,24*	1,12 ± 0,26*

* Показатель статистически достоверно отличается от своего значения в контрольной группе ($p < 0,05$).

Последующие четыре группы (190) составили женщины с беременностью 32 – 40 нед., осложненной гестозом беременных, распределенные на основании клинических признаков заболевания по формам и степени тяжести согласно принятой классификации: 2-я группа – отеки беременных (80), 3-я – нефропатия I ст. (66), 4-я – нефропатия II ст. (26), 5-я – нефропатия III ст. (18).

У всех обследуемых определялось содержание оксалатов в моче, проводилось биохимическое исследование крови с целью изучения состояния тиол-дисульфидной системы, аскорбатной окислительно-восстановительной системы и кальциевого гомеостаза.

В работе использованы методы прямого и обратного амперометрического титрования сульфгидрильных (SH) и дисульфидных (SS) групп, отдельного определения редуцированной формы аскорбиновой кислоты (АК) и ее окисленных форм – дегидроаскорбиновой (ДАК) и дикетогулоновой (ДКГК) кислот [Соколовский В. В. и др., 1974, 1977]. Концентрация кальция в плазме крови определялась методом плазменной фотометрии. О наличии оксалатов судили на основании данных микроскопического осадка мочи. Получены также данные содержания стероидных гормонов в сыворотке крови в контрольной группе с

использованием радиоиммунологического метода с применением стандартных наборов КИТ фирмы «CEA – IRE – SORIN». Результаты исследований были подвергнуты математической обработке методами вариационной статистики [Беленький М. Л., 1963] (табл. 2).

Таблица 2

Выраженность оксалатурии в моче больных гестозом

Группы обследованных	Содержание оксалатов в моче						Итого	
	незначительное		умеренно выраженное					
	число	%	число	%	число	%	число	%
Отеки беременных	45	26,47	25	14,71	—	—	80	41,18
Нефропатия I ст.	9	5,29	44	25,88	3	1,76	66	32,93
Нефропатия II ст.	—	—	16	9,41	10	5,88	26	15,29
Нефропатия III ст.	—	—	3	1,77	15	8,82	18	10,59
Всего	54	31,76	88	51,77	28	16,46	170	100

Анализ полученных данных показал (см. табл. 1 и 2), что развитие гестоза сопровождается глубокими нарушениями состояния окислительно-восстановительного равновесия в тиолдисульфидной и аскорбатной системах плазмы крови больных по сравнению с контролем. Эти нарушения характеризуются уменьшением содержания редуцированных форм (SH-групп и АК) указанных систем и увеличением концентрации их окисленных производных (SS-групп и ДАК + ДКГК), что наиболее наглядно проявляется в уменьшении величин коэффициентов SH/SS и АК/ОФ. Наряду с этим обнаружен дефицит кальция в плазме крови и увеличение оксалатов в моче больных. Причем в ходе проведенных исследований установлена прямая зависимость тяжести клинического течения патологии и степени выраженности указанных нарушений. Особо необходимо акцентировать внимание на то, что интенсивность сдвигов окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах, в свою очередь, коррелировала с выраженностью гипокальциемии и оксалатурии в плазме крови больных (рис. 5).

Необходимо отметить, что в контрольной группе не удалось выявить статистически достоверных изменений со стороны содержания стероидных гормонов и концентрации ионов кальция при сравнении показателей при 38 – 40 нед. беременности и во время начала родов. Так, эстриол соответственно составлял $264,7 \pm 35,7$ и $205,1 \pm 28,3$ мкг/мл, эстрадиол $26,93 \pm 3,16$ и $18,16 \pm 2,8$ мкг/мл, содержание прогестерона незначительно уменьшалось с $179,83 \pm 18,25$ до $102,63 \pm 7,53$ мкг/мл ($p < 0,05$), концентрация ионов кальция оставалась стабильной – $2,46 \pm 0,08$ и $2,26 \pm 0,04$ ммоль/л.

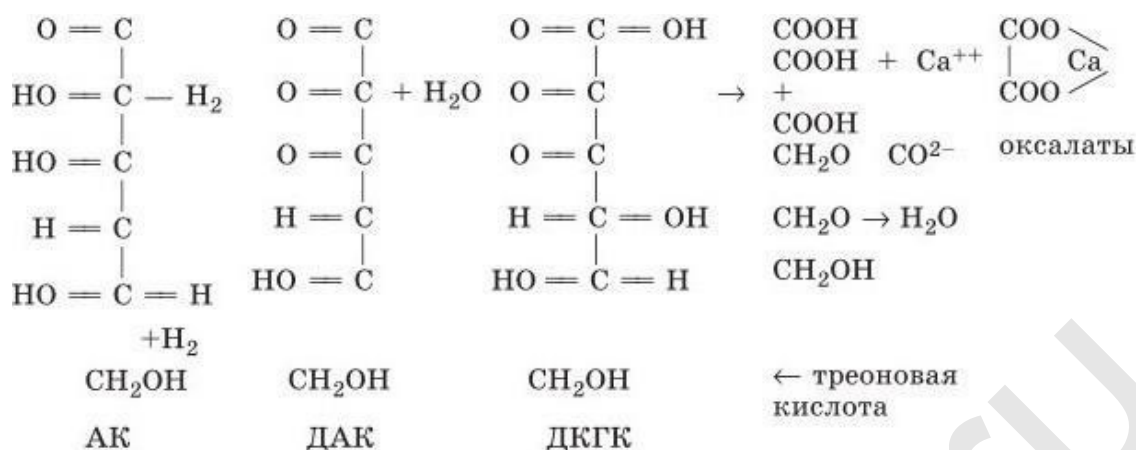


Рис. 5. Механизм образования оксалатов в плазме крови больных гестозом

В свете этих данных возможные причины гипокальциемии при гестозе беременных могут состоять в следующем.

Во-первых, окисление редуцированной формы АК приводит к накоплению ее окисленных производных – ДАК и ДКГК кислот. Последняя (ДКГК), как известно, являясь необратимо окисленной формой АК, в свою очередь, расщепляется на щавелевую и треоновую кислоты. Появление высоких концентраций щавелевой кислоты в различных средах организма при усилении процессов окисления АК обнаружили ряд исследователей [Мусил Я., 1985; Warnick et al., 1968; и др.]. Исходя из этого, представляется, что биологический эффект ДКГК обусловлен появлением в организме больных одного из продуктов ее расщепления – щавелевой кислоты в значительном количестве, которая, взаимодействуя с ионами кальция плазмы крови, образует оксалаты, частично выводящиеся с мочой, вследствие чего происходит потеря кальция организмом. В пользу этого заключения свидетельствуют данные нашей работы. В частности, в результате проведенных исследований была обнаружена корреляционная зависимость между увеличением содержания ДКГК в плазме крови больных, с одной стороны, и уменьшением уровня кальция в плазме крови и увеличением концентрации оксалатов в моче больных – с другой. Правомочность высказанного предположения подтверждается результатами исследований ряда авторов, выявивших увеличение концентрации оксалатов в моче при введении в организм АК в больших количествах на фоне повышенной оксидазной активности [Мусил Я., 1985; и др.].

Во-вторых, известно, что появление оксалатов в организме может быть непосредственно связано с нарушениями процессов их оксалирования (распада). В то же время механизмы нарушения оксалирования обусловлены снижением активности ряда тиоловых ферментов: оксалатдекарбоксилазы (4.1.1.2), оксалат-оксидазы (1.2.3.4), оксалат-КоА-лигазы (6.2.1.8), оксалат-КоА-трансферазы (2.8.3.2)¹. Активность тиоферментов, как известно, определяется состоянием тиол-дисульфидной системы организма, сдвиг которой в сторону окисления приводит к их инактивации. Поэтому есть все основания полагать, что нарушениями окислительно-восстановительного равновесия в тиол-дисульфидной и аскорбатной системах, обнаруженными при гестозе, может быть обусловлено снижение активности тиоловых ферментов, принимающих участие в процессах оксалирования. В этих условиях возможность образования и присутствия оксалатов в организме больных становится еще более вероятной.

Естественно, предлагаемая концепция не исчерпывает всей сложности возможного механизма гипокальциемии при гестозе. Тем не менее развивающиеся при данной патоло-

¹ По международной номенклатуре ферментов [АН РФ, ИНИ, М., 1979].

гии нарушения окислительно-восстановительного равновесия играют важную роль в генезе гипокальциемических состояний.

Таким образом, при гестозе закономерно возникают нарушения окислительно-восстановительного гомеостаза с уменьшением редуцированных и увеличением окисленных форм компонентов тиол-дисульфидной и аскорбатной систем. Эти нарушения в количественном выражении прямо пропорциональны степени выраженности клинических проявлений гестоза; одним из наиболее вероятных механизмов гипокальциемии является увеличение щавелевой кислоты как следствие описанного сдвига окислительно-восстановительного гомеостаза на фоне резкого снижения активности тиоловых ферментов и угнетения естественного механизма оксалирования.

РОЛЬ ФИКСИРОВАННЫХ В ПЛАЦЕНТЕ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕСТОЗА

Гестоз является одним из наиболее тяжелых видов акушерской патологии и встречается у 12 – 20 % беременных. Несмотря на многочисленные исследования патогенетических механизмов развития заболевания и появление новых методов лечения гестоза, он продолжает занимать ведущее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Гестоз является причиной материнской смертности в 9,6 – 20 % случаев, а перинатальная смертность в 3 – 4 раза превышает этот показатель у женщин без гестоза [Айла-мазян Э. К., 1993; Репина М. А., 1988; Савельева Г. М. 1996]. При гестозе хроническая гипоксия плода и асфиксия новорожденных отмечается в 17 – 58,3 % случаев, гипотрофия плода и новорожденного – в 14,6 – 20,8 %. В неонатальном периоде у детей от матерей с гестозом часто наблюдаются такие осложнения, как нарушение мозгового кровообращения, постгипоксическая энцефалопатия, синдром дыхательных расстройств, нарушение процесса адаптации к внеутробной жизни [Озерец Н. А. и др., 1996]. Высокая частота гестоза и характер его осложнений для матери и плода диктуют необходимость дальнейшего изучения патогенеза этого заболевания в поисках новых методов профилактики и лечения.

В патогенезе гестоза значительную роль играют нарушения в системе иммунитета [Аничкова С. И. и др., 1992; Сидорова И. С., 1996; Vinatier D. et al., 1995]. Изучению особенностей иммунной системы матери при гестозе посвящены многие исследования, результаты которых свидетельствуют о значительном отличии иммунологического статуса беременных с гестозом от его характеристики при физиологической беременности. Ряд авторов [Старостина Т. А. и др., 1992; Калашникова Е. П., 1989; Redman C. W. G., 1991; Faulk W. P. et al., 1983] отмечают повышение содержания циркулирующих в крови и фиксированных в плаценте иммунных комплексов у беременных с гестозом по сравнению со здоровыми женщинами. Однако роль иммунных комплексов в развитии этой патологии, частота выявления при различных степенях тяжести гестоза, их влияние на клинические проявления заболевания не изучены.

Иммунные комплексы, фиксированные в плаценте, привлекают исследователей как вероятные индукторы воспаления и локального повреждения тканей плаценты, что может привести к нарушению ее функции. Имеются данные о наличии в тканях плаценты NO-синтетазы – фермента, ответственного за продукцию оксида азота, являющегося эндотелиальным вазорелаксирующим фактором и играющего значительную роль в регуляции маточно-плацентарного кровотока и артериального давления [Реутов В. П., 1995; Сокури Т. Н. и др., 1999; Moncada S. et al., 1992; Morris N. H. et al., 1997]. Предполагается, что снижение продукции оксида азота играет определенную роль в развитии гестоза. Связь наличия фиксированных в плаценте иммунных комплексов с повреждением ее структурных элементов, активностью NO-синтетазы и продукцией оксида азота в тканях плаценты не ясна.

В настоящее время все большее распространение получает системная энзимотерапия, широкий спектр применения которой основан на ее способности оказывать положительное влияние на иммунитет, воспалительный процесс, фибринолиз, реологические свойства крови и микроциркуляцию [Ransberger K., 1996; Steffen C., 1987; Штаудер Г., 1996]. Известен позитивный клинический эффект системной энзимотерапии при целом ряде заболеваний, в том числе при гестозе. Показана эффективность системной энзимотерапии в коррекции нарушений гемостаза у беременных с гестозом [Репина М. А., 1996; Корзо Т. М., 1998]. Одним из основных эффектов системной энзимотерапии является расщепление и элиминация иммунных комплексов из организма. Связь между положительным лечебным действием ферментных препаратов при гестозе и их влиянием на формирование и выведение иммун-

ных комплексов не изучена. Исследования, направленные на выявление этой связи, могли бы не только обосновать целесообразность применения системной энзимотерапии, но и уточнить патогенетическое значение иммунных комплексов в развитии этой патологии.

Патогенетическое значение иммунных комплексов в развитии гестоза вытекает из установленной зависимости между частотой их выявления и степенью тяжести заболевания, при этом в зависимости от наличия и выраженности клинических проявлений гестоза меняется также состав комплексов и их локализация в различных отделах плаценты. Положительный клинический эффект системной энзимотерапии при гестозе, сочетающийся с достоверным снижением содержания фиксированных иммунных комплексов в тканях плаценты, подтверждает их участие в патогенезе гестоза. Выявленные изменения активности NO-синтазы при гестозе, заключающиеся в ее прогрессивном снижении по мере нарастания степени тяжести гестоза и сочетающиеся с увеличением частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов, позволяют считать, что снижение продукции оксида азота в плаценте связано с иммунными повреждениями ее тканей и имеет значение в патогенезе гестоза.

В проведенном нами исследовании выяснена частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины классов А, М, G, фибриноген и C3-компонент комплемента, в плацентах женщин, перенесших гестоз. Впервые установлена связь между наличием фиксированных в плаценте иммунных комплексов, их составом и локализацией со степенью тяжести и клиническими проявлениями гестоза. Выявлено повреждающее действие фиксированных иммунных комплексов на ткани плаценты, проявляющееся в усилении инволютивно-дистрофических процессов и снижении NO-синтазной активности в пораженных участках. Впервые установлено, что уровень экскреции нитратов и нитритов с мочой коррелирует со степенью тяжести гестоза и наличием плацентарной недостаточности, что подтверждает роль оксида азота в развитии этих осложнений. Показано благоприятное клиническое действие системной энзимотерапии при гестозе, при этом установлено, что лечебный эффект связан с уменьшением содержания фиксированных в плаценте иммунных комплексов.

Нами было обследовано 85 женщин, из которых у 63 беременность была осложнена гипертензивными формами гестоза (основная группа) и у 22 беременность протекала без развития гестоза (контрольная группа). 28 беременных с нефропатией I ст. получали общепринятое лечение гестоза: спазмолитические, седативные, гипотензивные препараты, магнезиальную, инфузионную терапию (группа сравнения). 17 беременным наряду с обычным лечением проводилась системная энзимотерапия препаратом *вобэнзим*, представляющим собой комбинацию гидролитических ферментов (в мг): папаина (60), бромелаина (45), трипсина (24), химотрипсина (1), панкреатина (100) в сочетании с рутином (50).

Среди беременных контрольной группы было 10 первородящих и 12 повторнородящих в возрасте от 20 до 38 лет. Возраст беременных с гестозом колебался от 18 до 44 лет. Среди них 44 женщины были первородящими и 19 – повторнородящими. Среди сопутствующей патологии у беременных с гестозом наиболее часто встречались заболевания сердечно-сосудистой системы (30,2 %), причем наиболее часто – вегетососудистая дистония по гипертоническому типу (25,3 %). Относительно частым сопутствующим заболеванием был хронический пиелонефрит вне обострения (23,8 %). Обращала на себя внимание высокая частота анемии в обеих группах обследованных беременных (31,8 % в контрольной группе и 38,0 % в основной). В целом беременные основной группы достоверно не отличались от беременных контрольной группы по частоте различной экстрагенитальной патологии, за исключением частоты хронического пиелонефрита.

Иммунолюминесцентное исследование показало, что в последах женщин контрольной и основной групп обнаруживаются иммуноглобулины классов А, М, G с различной частотой

той. По сравнению с контрольной группой в последах женщин основной группы достоверно чаще обнаруживали IgA (18,2 и 56,5 % соответственно), IgM (27,2 и 86,9 % соответственно) и IgG (45,5 и 84,7 % соответственно). В последах женщин контрольной группы преобладали IgG и реже выявлялись IgM и IgA.

Для последов женщин, перенесших гестоз, в отличие от последов женщин контрольной группы, было характерно повышенное содержание фиксированных иммунных комплексов. Как видно из табл. 3, при гестозе наблюдалось достоверное увеличение частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов по сравнению с частотой их обнаружения в последах женщин контрольной группы. В последах женщин основной группы иммунные комплексы были обнаружены в 82,6 % случаев, тогда как в последах женщин контрольной группы – в 18,2 %.

Таблица 3

Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в последах обследованных женщин

Локализация фиксированных иммунных комплексов	Контрольная группа (n = 22)		Основная группа (n = 46)	
	абс. число	%	абс. число	%
Центральные зоны плаценты	1	4,5 ± 4,4	14	30,4 ± 6,7*
Периферические зоны плаценты	3	13,6 ± 7,3	32	69,6 ± 6,7**
Внеплацентарные оболочки	4	18,2 ± 8,2	34	73,9 ± 6,4**

Примечание. Отличие от показателя в контрольной группе: * – при $p < 0,01$; ** – при $p < 0,001$.

Фиксированные иммунные комплексы чаще выявлялись в периферических отделах плаценты и во внеплацентарных оболочках, чем в центральной зоне плаценты. При этом соответствующие показатели в последах женщин контрольной и основной групп достоверно отличались.

В плацентарной ткани иммунные депозиты находились на базальной мембране ворсинчатого хориона, в синцитиотрофобласте и в эндотелии сосудов ворсин хориона и хориальной пластины. Во внеплацентарных оболочках они локализовались на базальной мембране амниона, в хорионе и в децидуальной ткани.

Выявлено достоверное увеличение частоты обнаружения иммунных комплексов в последах при нефропатии II – III ст. по сравнению с этим показателем при нефропатии I ст.: 94,4 и 75,0 % соответственно. При нефропатии I ст. иммунные комплексы локализовались преимущественно в периферических отделах плаценты и внеплацентарных оболочках (табл. 4).

Таблица 4

Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в различных отделах последа при нефропатии I, II и III ст.

Локализация иммунных комплексов	Нефропатия I ст. (n = 28)		Нефропатия II ст. (n = 10)		Нефропатия III ст. (n = 8)	
	абс. чис- ло	%	абс. чис- ло	%	абс. чис- ло	%
Центральные зоны плаценты	5	17,9 ± 7,2	3	30,0 ± 14,5	6	75,0 ± 15,3*°
Периферические зоны плаценты	18	64,3 ± 9,1	7	70,0 ± 14,5	7	87,5 ± 11,7
Внеплацентар- ные оболочки	19	67,8 ± 8,8	8	80,0 ± 12,6	7	87,5 ± 11,7

Примечание. Отличие от показателя в группе с нефропатией I ст.: * – при $p < 0,01$; ° – отличие от показателя в группе с нефропатией II ст. при $p < 0,05$.

Частота их выявления в центральной зоне составила лишь 17,9 %. При нефропатии II ст. этот показатель увеличивался почти в 2 раза, а при нефропатии III ст. достигал 75,0 % и не отличался от частоты обнаружения иммунных комплексов по периферии плаценты и в оболочках.

При нефропатии I ст. в состав иммунных комплексов почти в половине случаев входили иммуноглобулины М и G (47,6 %), в одной трети случаев иммуноглобулины классов А, М и G (33,4 %) и в четырех случаях – иммуноглобулины М (19,0 %). При нефропатии II и III ст. в подавляющем большинстве случаев (82,3 %) в состав иммунных комплексов входили иммуноглобулины А, МиG, или лишь в единичных случаях встречались иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулины М и G (11,7 %) или только иммуноглобулины М (5,9 %). При нефропатии II – III ст. достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась частота обнаружения иммуноглобулинов А в составе иммунных комплексов по сравнению с нефропатией I ст.

Интенсивность люминесцентного свечения в тканях последа при разных степенях тяжести гестоза была неодинаковой. При нефропатии I ст. в 85,7 % случаев отмечалось умеренное свечение и лишь в четырех последах наблюдалась высокая степень люминесценции (14,3 %). При нефропатии II и III ст. в большинстве случаев имела высокая степень люминесцентного свечения. Таким образом, частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в последе, их состав и локализация находятся в прямой зависимости от степени тяжести гестоза.

У женщин с протеинурией фиксированные иммунные комплексы в различных отделах последа были выявлены в 83,3 % случаев. При небольшой протеинурии (до 0,1 г/л) в составе иммунных комплексов преобладали иммуноглобулины М и G (64,3 %). При протеинурии до 1 г/л достоверно чаще встречались иммунные комплексы, содержащие иммуноглобулины А, М и G. Частота их обнаружения составила 72,2 %. При протеинурии свыше 1 г/л иммунные комплексы такого состава были обнаружены во всех последах. Связь частоты обнаружения и состава иммунных комплексов с наличием и степенью протеинурии свидетельствует об их участии в нарушении функции почек при гестозе.

При плацентарной недостаточности достоверно возрастала частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в центральной зоне плаценты (61,1 %) по сравнению с частотой их центральной локализации в плацентах женщин без плацентарной недостаточности (21,0 %). Кроме того, при плацентарной недостаточности резко увеличивалось содержание иммуноглобулинов А в составе иммунных комплексов. Связь локализации фиксированных иммунных комплексов в различных отделах последа и их состава с наличием

плацентарной недостаточности говорит об их участии в повреждении тканей плаценты и формировании плацентарной недостаточности.

При гистологическом исследовании последа особое внимание обращалось на изменения в зонах отложения иммунных комплексов. Обнаружено, что именно в этих зонах наблюдаются наиболее выраженные повреждения структурных элементов плаценты. Наиболее значимыми из них оказались очаговые разрушения синцитиотрофобласта, повреждение эндотелия сосудов, массивные отложения фибриноида и лимфоидная инфильтрация в зонах повреждения с развитием циркуляторных нарушений и некротических процессов в окружающей ткани.

Установленная зависимость между наличием фиксированных иммунных комплексов и усилением инволютивно-дистрофических процессов в плаценте подтверждает участие иммунных комплексов в повреждении тканей плаценты.

Выявлено достоверное снижение NO-синтетазной активности в плаценте при гестозе (табл. 5).

Таблица 5

Количество участков тканей плаценты (%) с различной активностью NO-синтетазы

Активность NO-синтетазы		Контрольная группа	Нефропатия I ст.	Нефропатия II—III ст.
		$n = 30$	$n = 40$	$n = 50$
Центральные отделы плаценты	низкая	$26,7 \pm 8,1$	$22,5 \pm 6,6$	$64,0 \pm 6,8^{*\circ}$
	средняя	$56,7 \pm 9,0$	$45,0 \pm 7,9$	$32,0 \pm 6,6$
	высокая	$16,7 \pm 6,8$	$32,5 \pm 7,4$	$4,0 \pm 2,7^{*\circ}$
Периферические отделы плаценты	низкая	$16,7 \pm 6,8$	$40,0 \pm 7,7^*$	$70,0 \pm 6,5^{**\circ}$
	средняя	$73,3 \pm 8,4$	$47,5 \pm 7,5^*$	$28,0 \pm 6,3^*$
	высокая	$10,0 \pm 5,5$	$12,5 \pm 5,2$	$2,0 \pm 1,9$

Примечание. n – количество срезов плаценты; отличие от показателя в контрольной группе: * – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; отличие от показателя в группе с нефропатией I ст.: $^{\circ}$ – при $p < 0,05$.

Для плаценты женщин контрольной группы была характерна умеренная активность NO-синтетазы. Как в центральных, так и в периферических отделах плаценты преобладали участки со средней интенсивностью окрашивания на NO-синтетазу ($56,7$ и $70,0$ % соответственно). Количество участков с низкой и высокой интенсивностью окрашивания было значительно меньшим.

При нефропатии I ст., так же как и в контрольной группе, почти половина участков в центральных зонах плацент имела среднюю интенсивность окрашивания на NO-синтетазу. В периферических отделах плаценты при нефропатии I ст. по сравнению с контрольной группой в $1,5$ раза снижалось количество участков со средней активностью NO-синтетазы и в $2,3$ раза увеличивалось количество участков с низкой NO-синтетазной активностью. Нефропатия II и III ст. сопровождалась резким снижением NO-синтетазной активности как в центральных, так и в периферических отделах плаценты. В плацентах женщин этой группы преобладали участки с низкой активностью NO-синтетазы. В некоторых плацентах до 50 % участков вообще не окрашивалось. Обращала на себя внимание низкая интенсивность окрашивания на NO-синтетазу в эндотелии сосудов при нефропатии I, II и III ст. и в большин-

стве синцитиальных узелков при нефропатии II – III ст. При нефропатии I ст., напротив, наблюдалось более интенсивное окрашивание на NO-синтетазу в синцитиальных узелках и некоторое увеличение участков с высокой активностью NO-синтетазы в центральных зонах плацент.

Снижение NO-синтетазной активности в тканях плаценты при гестозе, выраженность которого зависит от степени тяжести заболевания, говорит об участии оксида азота в патогенезе гестоза. Снижение NO-синтетазной активности сочетается также с наличием фиксированных иммунных комплексов и выраженностью гистологических повреждений в плаценте. В местах массивного отложения фибриноида активность NO-синтетазы практически отсутствовала. Наиболее выраженные иммунные, гистологические и гистохимические изменения наблюдаются в периферических отделах плаценты и зависят от степени тяжести гестоза. Это позволяет считать снижение NO-синтетазной активности в плаценте и, следовательно, уменьшение продукции оксида азота одним из механизмов патогенного действия иммунных комплексов.

О синтезе оксида азота мы судили не только по наличию NO-синтезирующего фермента в плаценте, но и косвенно – путем определения продуктов обмена оксида азота, нитратов и нитритов в моче. Исследования проводили на 38 – 40-й нед. беременности.

При гестозе происходило повышение экскреции нитратов и нитритов с мочой (табл. 6). Их среднее содержание в моче беременных при нефропатии I ст. было в 4,4 раза выше, а при нефропатии II и III ст. в 9,3 раза выше, чем в моче беременных контрольной группы.

Таблица 6

Суммарное содержание нитратов и нитритов в моче обследованных женщин

Содержание	Контрольная группа (n 13)	Основная группа	
		Нефропатия I ст. (n 28)	Нефропатия II—III ст. (n 10)
Концентрация NO ₂ + NO ₃ (нмоль/л)	3,4 ± 0,5	14,9 ± 3,1*	31,6 ± 2,4**°

Примечание. Отличие от показателя в контрольной группе: * – при $p < 0,01$; ** – при $p < 0,001$; отличие от показателя в группе с нефропатией I ст.: ° – при $p < 0,01$.

При нефропатии I ст. чаще наблюдалось низкое содержание нитратов и нитритов в моче, характерное для доношенного срока физиологической беременности. Повышенные значения суммарного содержания нитратных и нитритных ионов в моче были характерны для беременных с более длительным течением гестоза, наличием протеинурии и плацентарной недостаточности. При нефропатии II – III ст. у всех беременных отмечалось резкое повышение содержания нитратов и нитритов в моче. Таким образом, экскреция нитратов и нитритов с мочой у беременных с гестозом зависит от степени тяжести, длительности и клинических проявлений заболевания, что свидетельствует в пользу участия оксида азота в патогенезе гестоза.

Системную энзимотерапию получали беременные с нефропатией I ст. Вобэнзим назначали при сроках беременности 36 – 37 нед. в течение 10 – 14 дней по 5 драже 3 раза в день.

Результаты иммуноморфологического, гистологического и гистохимического исследования плацент этих женщин сравнивали с соответствующими характеристиками плацент женщин с нефропатией I ст., получавших обычную терапию. Беременные, получавшие вобэнзим, и беременные группы сравнения не отличались по возрасту, частоте и характеру соматической патологии, гинекологических заболеваний, числу беременностей и родов. В

обеих группах преобладали первобеременные, первородящие. Достоверных различий в продолжительности гестоза, величине среднего систолического и диастолического артериального давления и степени протеинурии на момент поступления в стационар у беременных этих групп не было (табл. 7).

Таблица 7

Течение гестоза у беременных, получавших вобэнзим, и у беременных группы сравнения

Характеристика	Беременные, получавшие вобэнзим (n 17)	Группа сравнения (n 28)
Общая прибавка веса (кг)	13,5 ± 0,7	14,2 ± 0,6
Среднее систолическое АД (мм рт. ст.)	142,9 ± 2,3	139,2 ± 1,2
Среднее диастолическое АД (мм рт. ст.)	91,2 ± 1,4	89,5 ± 0,9
Величина протеинурии (г/л)	0,15 ± 0,02	0,22 ± 0,05
Длительность гестоза (нед.)	8,7 ± 0,7	8,4 ± 0,6

Отеки и гипертензия имели место у всех беременных. Протеинурия отсутствовала у 4 женщин, получавших вобэнзим (23,6 %), и у 4 женщин группы сравнения (14,3 %). Плацентарная недостаточность была выявлена у 5 беременных, получавших вобэнзим, и у 7 беременных группы сравнения (29,4 и 25 % соответственно).

На фоне проводимой терапии динамика артериального давления была сходной у беременных обеих групп. Отечный синдром сохранялся у 71,4 % беременных группы сравнения до времени родоразрешения. В группе беременных, получавших системную энзимотерапию, на 12 – 14-й день лечения отеки сохранялись лишь у 4 из 17 женщин (23,5 %). Отличие в частоте выявления отеков на фоне лечения между сравниваемыми группами было статистически достоверным. Протеинурия у беременных группы сравнения сохранялась до родоразрешения у всех женщин, имевших ее при поступлении в стационар. В группе женщин, получавших вобэнзим, ко времени родоразрешения протеинурия сохранялась у половины беременных. Все беременные обеих групп были родоразрешены в срок. В родах у 67,9 % женщин группы сравнения отмечалось повышение артериального давления. В группе женщин, получавших системную энзимотерапию, повышение артериального давления в родах отмечалось достоверно ($p < 0,05$) реже (41,2 %). Кроме того, в группе сравнения достоверно ($p < 0,05$) чаще отмечалась гипоксия плода в родах (32,1 и 5,9 % соответственно). Таким образом, применение вобэнзима при нефропатии оказывает положительное воздействие на выраженность отежного синдрома и протеинурию, величину артериального давления и частоту гипоксии плода в родах.

В последах женщин, получавших вобэнзим, в 1,5 раза реже обнаруживались иммуноглобулины классов А и G, и почти в 2 раза реже встречались IgM (табл. 8).

Таблица 8

Частота выявления иммуноглобулинов классов А, М и G в последах обследованных женщин

Класс иммуноглобулинов	Беременные, получавшие вобэнзим (n 17)		Группа сравнения (n 28)	
	абс. число	%	абс. число	%
IgA	4	23,5 ± 10,3	10	35,7 ± 9,1
IgM	7	41,2 ± 11,9	22	78,6 ± 7,7*
IgG	9	52,9 ± 12,1	22	78,6 ± 7,7

* Отличие при $p < 0,01$.

Частота выявления фиксированных иммунных комплексов в последах женщин, получавших вобэнзим, была в 2,5 раза меньше, чем в последах женщин группы сравнения. Она составила 29,4 %, тогда как в группе сравнения – 75 %. При этом в последах женщин, получавших системную энзимотерапию, наименьшая частота обнаружения иммунных комплексов наблюдалась во внеплацентарных оболочках, тогда как в группе сравнения во внеплацентарных оболочках и периферических отделах плаценты их обнаруживали чаще (табл. 9).

Таблица 9

Частота выявления иммунных комплексов в различных отделах последов обследованных женщин

Локализация иммунных комплексов в последе	Беременные, получавшие вобэнзим (n 17)		Группа сравнения (n 28)	
	абс. число	%	абс. число	%
Центральные отделы	5	29,4 ± 11,0	5	17,8 ± 7,2
Периферические отделы	4	23,4 ± 10,3	18	64,3 ± 9,1*
Внеплацентарные оболочки	3	17,6 ± 9,2	19	67,9 ± 8,8*

* Отличие при $p < 0,01$.

При гистологическом исследовании выявлено значительное уменьшение инволютивно-дистрофических процессов в плацентах женщин, получавших вобэнзим, в отличие от плацент женщин группы сравнения. Достоверно ($p < 0,05$) реже, чем в группе сравнения, встречались массивные отложения фибриноида и ворсины, замурованные в фибриноид, а также очаговые разрушения синцитиотрофобласта.

Гистохимическое исследование показало, что NO-синтетазная активность в центральных отделах плацент женщин обеих групп существенно не отличалась. В плацентах женщин обеих групп преобладали участки со средней активностью NO-синтетазы (56,7 и 45,0 %). Следует отметить, что при нефропатии I ст. NO-синтетазная активность в центральной части плаценты не изменялась по сравнению с контрольной группой. В периферических отделах плацент женщин, получавших системную энзимотерапию, наблюдалось некоторое увеличение количества участков со средней активностью (47,5 и 60,0 %) и уменьшение количества участков с низкой активностью NO-синтетазы (40,0 и 26,7 %) по сравнению с этими показателями в плацентах женщин группы сравнения. Однако эти различия не были статистически достоверными.

Определение содержания суммарных нитратов и нитритов в моче беременных, получавших системную энзимотерапию, показало, что достоверных изменений в их экскреции не происходит. Средняя величина содержания ионов NO_2 и NO_3 до начала лечения вобэнзимом составила $21,5 \pm 6,5$ нмоль/л, на фоне лечения – $32,1 \pm 6,6$ нмоль/л.

Таким образом, положительный клинический эффект системной энзимотерапии при гестозе сочетается с уменьшением частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов и связанных с ними структурных повреждений плаценты.

Выявленная связь иммуноморфологических, гистологических и гистохимических изменений в плаценте с наличием и выраженностью клинических проявлений гестоза, сочетание положительного лечебного действия системной энзимотерапии с уменьшением содержания иммунных комплексов в последе указывает на участие фиксированных иммунных комплексов в патогенезе этого заболевания.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

- При гестозе в последе происходит отложение иммунных комплексов на базальной мембране ворсин хориона, эндотелия сосудов ворсин и хориальной пластины, на базальной мембране амниона, в хорионе и в децидуальной ткани внеплацентарных оболочек. Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов, содержащих иммуноглобулины классов А, М и G, в тканях последа при гестозе (82,6 %) значительно превышает частоту их обнаружения при неосложненной гестозом беременности (18,2 %). Иммуноморфологические изменения преимущественно наблюдаются в периферических отделах плаценты и во внеплацентарных оболочках и менее выражены в центральной части плаценты.

- Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в последе, их состав и локализация зависят от степени тяжести гестоза, его клинических проявлений и наличия плацентарной недостаточности.

- Наличие иммунных комплексов сочетается с очаговыми поражениями синцитиотрофобласта и эндотелия сосудов, массивными отложениями фибриноида и лимфоцитарной инфильтрацией в зонах повреждения с развитием циркуляторных нарушений и некротических процессов в окружающей ткани.

- При гестозе происходит снижение NO-синтетазной активности в плаценте, выраженность которого зависит от степени тяжести нефропатии.

- Снижение NO-синтетазной активности в плаценте связано с наличием фиксированных иммунных комплексов, при нефропатии I ст. оно определяется в периферических участках и при нефропатии II и III ст. распространяется на центральную часть плаценты.

- Гестоз сопровождается достоверным повышением экскреции ионов NO_2 и NO_3 с мочой. Уровень экскреции нитратных и нитритных ионов зависит от степени тяжести гестоза.

- Положительный клинический эффект системной энзимотерапии вобэнзимом при нефропатии проявляется уменьшением отеков и протеинурии, снижением артериального давления и частоты гипоксии плода в родах.

- Системная энзимотерапия приводит к уменьшению частоты выявления иммунных комплексов в плаценте (29,4 % в отличие от 75,0 % в группе сравнения).

- Связь иммуноморфологических, гистохимических и гистологических изменений в плаценте с наличием и выраженностью клинических проявлений нефропатии указывает на участие фиксированных иммунных комплексов в патогенезе гестоза.

- В составе комплексной терапии гестоза целесообразно применять препараты системной энзимотерапии. Назначение вобэнзима следует проводить курсом 10 – 14 дней по 5 драже 3 раза в день.

- Показанием для назначения вобэнзима являются отеки беременных и нефропатия I ст. [Абрамченко В. В., Габелова К. А., 1996; Габелова К. А., 1999].

ОКСИД АЗОТА И ГЕСТОЗ

При обсуждении теоретических аспектов системы оксида азота при беременности, а также клинического обоснования этой системы Chwalisz, Garfield (1996) в своих исследованиях, проведенных на беременных крысах и морских свинках, продемонстрировали, что угнетение синтеза оксида азота (NO) путем применения L-нитроаргининметилэстера (L-NAME) приводит к появлению гипертензии, протеинурии и ВЗРП, которые являются классическими симптомами преэклампсии. У морских свинок выраженная дилатация маточно-плацентарных артерий начинается с середины беременности и прогрессирует до окончания срока беременности. Дилатация маточно-плацентарных артерий, очевидно, наступает, когда начинается инвазия клетками трофобласта с одновременной экспрессией эндотелиальной (eNOS) и макрофагальной (iNOS) NO-синтазой, которые обнаружены по соседству с сосудами, т. е. до инвазии трофобласта в артериальную стенку. Таким образом, у морских свинок физиологическая дилатация маточно-плацентарных артерий не является следствием деструкции медиа (мышечная (средняя) оболочка стенки кровеносного сосуда), а скорее эффектом NO на периаартериально-инвазивные клетки трофобласта. Таким образом, NO может быть ключевым фактором в регуляции плацентарной перфузии.

На модели крыс развитие преэклампсии и изменения артериального давления (АД) в поздние сроки беременности продолжают сохранять бифазный характер после инфузии L-NAME. Вначале имеет место повышение АД, которое временно снижается непосредственно перед родами, повышение АД в послеродовом периоде показывает, что изменение уровней стероидных гормонов может оказаться способным изменить величину АД в ответ на введение L-NAME. У беременных крыс одновременное введение L-NAME в послеродовом периоде повышает АД, причем это повышение наблюдается более продолжительное время. Эстрадиол не оказывал эффекта, улучшающего на L-NAME ответы у беременных крыс. Эти результаты подтверждают, что именно прогестерон, а не эстрадиол играет важную роль в контроле плодовой перфузии и сосудистой адаптации артериального давления во время беременности.

Оксид азота является сильным релаксирующим соединением для матки *in vitro* и *in vivo*. С другой стороны, угнетение NO вызывает симптомы, идентичные для преэклампсии у беременных крыс и морских свинок. Можно полагать, что два основных осложнения беременности, преждевременные роды и преэклампсия, могут рассматриваться как состояние дефицита NO. При этом при преждевременных родах в этот процесс вовлекается сама маточная ткань, а при преэклампсии уменьшается синтез NO, что, очевидно, и проявляется в маточных и периферических кровеносных сосудах.

NO-доноры могут оказаться эффективными в профилактике и лечении преэклампсии и ВЗРП. Учитывая то, что в исследованиях Chwalisz, Garfield (1996) показано, что прогестерон может модулировать синтез NO или его действие, комбинация прогестерона с NO-донорами может оказаться более эффективной, чем монотерапия NO при этих патологических состояниях.

Весьма важной представляется работа Morris (1996), в которой изучено содержание NO при преэклампсии по сравнению с физиологически протекающей беременностью. Автор изучил синтез и метаболизм NO в плаценте, плацентарном ложе и в амниотической жидкости. Кальцийзависимая и кальцийнезависимая NO-синтазная (NOS) активность имела место в плацентарных ворсинках. Результаты показывают, что индуцированная NO-синтазная активность (iNOS) является кальцийнечувствительной изоформой, которая в норме образуется в ответ на цитокины, присутствующие в плаценте. Можно утверждать, что iNOS – мессенджер RNA, передающий сигнал, – присутствует в плаценте, что доказывается поли-

меразной цепной реакцией (PCR), а экспрессия белка – иммуногистохимически. Имеет место уменьшение в активности NOS в плацентарных ворсинках в процессе гестации. При беременности, осложненной преэклампсией в ВЗРП, отмечается существенное снижение активности NOS в плацентарных ворсинках по сравнению с нормотензивными беременными.

В то же время ни в одной из трех изученных автором групп беременных не выявлено ни уменьшения концентрации L-аргинина (субстрата синтеза оксида азота), ни повышения асимметричного диметиларгинина (эндогенного ингибитора NO-синтетазы).

Нитрит, продукт оксидации NO, был измерен в амниотической жидкости методом хемилюминесценции. Установлено, что в поздние сроки беременности имеет место уменьшение уровня нитритов в амниотической жидкости на 80 %.

В настоящее время находит все большее распространение гипотеза о нарушении при преэклампсии функции эндотелия сосудов, которые играют центральную роль в клинической картине этого осложнения. Гломерулярный эндотелиоз доказан наличием гистологических данных о дефекте эндотелия почек, а также повышением в сыворотке крови концентрации маркеров дисфункции клеток эндотелия, доказывая тем самым, что имеет место «глобальное» отклонение этого слоя клеток. Прямые исследования на изолированных артериях, взятых во время операции кесарева сечения, показали нарушение их ответа на эндотелийзависимые вазодилататоры. Poston (1996) использовал технику взятия малых сосудов с миографией. Подкожные артерии (с внутренним диаметром 250 мкм) были освобождены от подкожного жира. Установлено, что артерии беременных женщин с преэклампсией угнетались под воздействием ацетилхолина, брадикинина по сравнению со здоровыми беременными женщинами с большим затруднением. Таким образом, уменьшение синтеза NO способствует повышению периферической сосудистой резистенции и, следовательно, приводит к повышению АД при преэклампсии.

Все более возрастающее количество данных указывает на дисфункцию эндотелия сосудов как на важный фактор в патофизиологии преэклампсии. Несколько исследовательских групп показали, что нарушение образования NO в эндотелии из L-аргинина является существенным фактором развития преэклампсии. Эндогенный «соперник» NO-синтетазы – $N^G N^G$ -диметиларгинин (ADMA) обнаружен в плазме крови больных при почечной недостаточности и артериальной гипертензии. При нормальной беременности циркулирующая в крови концентрация ADMA существенно снижается уже в I триместре беременности по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста. Наблюдаемые изменения ADMA при беременности коррелируют с изменениями АД. Однако при преэклампсии в плазме крови концентрация ADMA существенно повышается по сравнению с нормотензивными женщинами. Концентрация ADMA может быть важна при регуляции образования оксида азота в течение нормальной беременности, а ухудшение образования NO клетками эндотелия сосудов приводит к вазоспазму и гипертензии, что мы часто и наблюдаем при преэклампсии [Lees et al., 1996].

Большое место занимают исследования, посвященные оксиду азота и сосудистым и тромбоцитарным изменениям при преэклампсии. При этом системные нарушения образования NO могут быть вовлечены в патогенез преэклампсии. NO постоянно образуется конститутивной NO-синтетазой из эндотелия сосудов, что в конечном счете приводит к дилатации сосудов. Относительное снижение образования NO при беременности связано с гипертензией [Pinto et al., 1991], а угнетение синтеза NO у беременных крыс приводит к появлению симптомов, схожих с преэклампсией [Yallampalli, Garfield, 1993]. Хотя сосудистая система относительно истощена NO при преэклампсии, чувствительность этих сосудов к введению NO-доноров бывает в условиях *in vitro* нормальной [McCarthy et al., 1993], указывая тем самым на эндотелиальную неспособность синтезировать или высвободить NO.

Резистентность в маточно-плацентарном кровотоке уменьшается при беременности физиологически. С развитием в последующем преэклампсии проявляется недостаточность этого процесса в результате высокой резистентности кровотока в маточной артерии. Инфузия глицерил-тринитрата 15 беременным женщинам с высокой резистентностью в маточной артерии методом Допплера в 24 – 26 нед. показывает дозозависимое уменьшение индекса резистентности в маточной артерии без изменения АД и ЧСС [Ramsay et al., 1994].

Схожие результаты были получены у беременных с преэклампсией: уменьшение индекса резистентности в маточной артерии и снижение АД [Grunewald et al., 1995]. Это может быть объяснено возможным улучшением сосудистого эффекта NO на маточно-плацентарную васкуляризацию [Lees et al., 1996]. В патогенезе преэклампсии большое значение имеют тромбоциты, в частности их склеивание и агрегация в эндотелии сосудов [Norris et al., 1994]. Тромбоциты при преэклампсии имеют чрезмерно расширенный внутриклеточный ответ к NO [James, Goodall, 1994]. При состояниях системного истощения NO эффекторы NO-системы в циркулирующих тромбоцитах могут становиться гиперчувствительными и применение NO-донора может восстановить это равновесие. Антитромбоцитарный эффект NO показан *in vivo* у пациентов после инфаркта миокарда с активацией тромбоцитов [Langford et al., 1994] и *in vitro* для тромбоцитов, склеенных с эндотелием сосудов [Radomski et al., 1987]. S-нитрозоглутатион (GSNO, Wellcome Laboratories, Kent) рассматривается как тромбоцитарно-специфический и у здоровых добровольцев угнетает активацию тромбоцитов в дозах, которые не оказывают эффекта на сосудистый тонус [Radomski et al., 1994]. Lees (1996) исследовал влияние GSNO у 10 беременных с тяжелой преэклампсией: 60 – 90-минутная внутривенная инфузия уменьшала резистентность маточных артерий, АД и активацию тромбоцитов без влияния на показатели доплерометрии у плода [Lees et al., 1996]. Таким образом, применение GSNO приводит к уменьшению резистентности сосудов маточной артерии и оказывает более выраженный эффект при преэклампсии. Belder et al. (1995) использовали GSNO при тяжелых формах гестоза после родов – HELLP-синдроме. HELLP-синдром рассматривается как «тромботическая микроангиопатия» и является вариантом тяжелого гестоза. Применение инфузии GSNO у этих больных повышает количество тромбоцитов и конкурентно снижает АД, при этом клинически отмечается более быстрое выздоровление этих больных.

Принимая во внимание антитромбоцитарный и вазорелаксирующий эффекты NO-доноров, невольно встает вопрос о возможности их использования с целью профилактики преэклампсии. Это частично зависит от наиболее реального метода, способного идентифицировать беременных высокого риска по развитию преэклампсии как можно в более ранней стадии заболевания, когда вмешательство может оказать различные эффекты на исходы беременности. В частности, использование скрининга цветным Допплером маточных артерий на 24 – 26-й нед. беременности позволяет идентифицировать патологический маточно-плацентарный кровоток, который имеет положительный уровень прогноза в 40 % по неблагоприятному исходу беременности, связанному с преэклампсией [Harrington et al., 1996].

Установлено, что экзогенное применение NO в форме пластыря позволяет модифицировать процесс преэклампсии и улучшить акушерские исходы [Lees, 1996].

Необходимо подчеркнуть, что NO и эндотелины присутствуют в эндометрии человека и включаются в локальный контроль функции эндометрия. Установлено, что иммунореактивный эндотелин – схожее соединение, которое локализуется в эндотелии сосудов эндометрия и glandулярном эпителии [Cameron et al., 1992; Salamonsen et al., 1992]. Эндотелиальная и индуцибельная NO-синтаза (eNOS, iNOS) также были определены в эндометрии человека. При этом eNOS-схожая иммунореактивная изоформа локализовалась в glandулярном эпителии, а мессенджер RNA для обеих изоформ (eNOS и iNOS) присутствовал в клетках эпителия [Norman, Cameron, 1996; Tseng et al., 1996; Cameron, 1996]. Лучшее понимание

роли эндотелинов и NO в эндометрии позволит найти новые подходы в терапии ряда нарушений менструального цикла и патологии послеродового периода.

Как известно, NO является важным медиатором релаксации гладкой мускулатуры, и недавно было установлено, что система L-аргинин – NO присутствует в миометрии крыс и человека и может регулировать маточную активность. Конечным продуктом NO *in vivo* являются нитриты (NO₂) и нитраты (NO₃). В биологических системах наилучшим индексом оценки образования общего NO являются оба продукта – NO₂ и NO₃. Cosmi et al. (1996) было продемонстрировано, что в амниотической жидкости NO-метаболиты не коррелировались со сроком беременности, хотя и были обнаружены более высокие уровни ($p < 0,05$) при доношенной беременности по сравнению с недоношенной беременностью ($10 \pm 1,4$ против $5,5 \pm 0,9$ ммоль/л). Таким образом, определение метаболитов NO в амниотической жидкости начиная с 10 нед. беременности показывает, что фетоплацентарный комплекс образует NO в течение беременности. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения роли метаболитов NO в срок доношенной беременности у нерожавших женщин.

Клинические аспекты изучения NO-синтазы – ингибиторов были проведены при беременности и в послеродовом периоде [Robson, 1996]. Известно, что при беременности выраженная вазодилатация наблюдается в артериальном и венозном сосудистом русле. Напротив, сосудистый тонус повышается при преэклампсии. Автор предполагает, что изменения в содержании могут опосредовать эти изменения. Были изучены реакции вены дорсальной стороны руки спустя 24 – 48 ч после родов. Назначение L-нитромонометиларгинина (L-NMMA) в дозе 925 мкг/мин. в 9 наблюдениях приводило к веноконстрикторному состоянию; в 9 случаях при введении норадреналина эффект был тот же. В то же время не выявлено веноконстрикторного действия у тех же самых женщин через 12 нед. после родов или в контроле у небеременных женщин с несуженными венами или вызванным норадреналином сужением вен.

Robson (1996) было проведено исследование (рандомизированное с двойным слепым опытом) с предшествующим введением L-NMMA до операции кесарева сечения. Беременные женщины получали внутривенно L-NMMA или физиологический раствор за 15 мин. до проведения спинальной анестезии. Сравнение с базальными уровнями не выявило изменений в АД, сердечном выбросе, кровотоке в маточной и пупочной артериях или величинах рН в пупочной артерии в момент родоразрешения между обеими группами.

Изучен был также кровоток в брахиальной артерии при нормальной беременности методом плетизмографии в процессе инфузии ангиотензина II (АII) в дозах 2,4 и 8 нг/мин. и L-NMMA (200, 400 и 800 мкг/мин.) у небеременных ($n = 20$) и здоровых первобеременных в III триместре беременности ($n = 20$). Кровоток в артерии предплечья был уменьшен до небеременного уровня в группе беременных с предварительной вазоконстрикцией норадреналином. Вазоконстрикторный ответ к АII при беременности был в значительной степени ослаблен ($p < 0,001$). В то же время констрикторный ответ к NO-синтазе – ингибитору был усилен в группе беременных женщин (средняя площадь под кривой составила 89 ± 8 против 60 ± 7 , $p < 0,001$).

Кровоток в области предплечья был изучен также и при преэклампсии методом плетизмографии во время инфузии АII (2, 4, 8 нг/мин.) и L-NMMA (200, 400, 800 и 1600 мкг/мин.) у 13 здоровых беременных в III триместре беременности и у 10 первобеременных с преэклампсией. Не было выявлено различий в констрикторном ответе брахиальной артерии к этим веществам. Исследования продолжаются, их результаты можно рассматривать как подтверждение гипотезы о том, что увеличение образования NO в эндотелии сосудов приводит к снижению периферической сосудистой резистенции при нормальной беременности.

Увеличение эндотелийрелаксирующей активности при беременности и у спонтанно гипертензивных крыс играет большую роль в регуляции сосудистого тонуса и АД. При бере-

менности отмечается увеличение активности эндотелийрелаксирующего фактора (NO) при гипертензии. Беременность у грызунов и у человека связана со снижением системной сосудистой резистентности. Ahokas et al. (1991) показали, что эндотелийзависимый вазодилаторный эффект на ацетилхолин был усилен у беременных по сравнению с небеременными. Дисфункция эндотелия и снижение образования NO при беременности может играть важную роль в патогенезе преэклампсии. Кроме того, уровни образования в плазме крови и экскреции с мочой цГМФ повышаются у беременных крыс, и это происходит постоянно, что указывает на то, что эндогенный NO является сильным вазодилатором и иммунным модулятором [Conrad et al., 1993]. Таким образом, результаты исследований Ahokas et al. (1991) указывают на выдающуюся роль эндотелийрелаксирующего фактора NO в регуляции сосудистого тонуса и АД, превышающую по своей значимости роль простагландинов [Murad et al., 1978].

Fickling et al. (1993) также изучили концентрацию в плазме крови эндогенного ингибитора синтеза оксида азота при нормальной беременности и при преэклампсии и установили, что при преэклампсии имеет место дисфункция эндотелия, при этом NO является важным фактором [Sarul et al., 1990]. Также отмечено угнетение эндогенного ингибитора NO при нормальной беременности.

Активность NO-синтазы из эндотелия и нейронов повышается в различных тканях матери. Беременность повышает активность NO-синтазы в ранние сроки беременности в сердце и почках, скелетных мышцах у морских свинок. При беременности активность NO-синтазы в указанных тканях повышается в 2 – 4 раза и связана с повышением в ранние сроки беременности цГМФ-вторичного мессенджера NO. Повышение активности NO-синтазы играет важную биологическую роль при адаптации гладкой мускулатуры матки в процессе беременности [Weiner et al., 1994]. Как известно, беременность изменяет активность многих органов и систем, в частности желудочно-кишечного тракта и сосудов. Сосудистая резистентность и чувствительность к эндогенным констрикторам в этих системах уменьшается, а сердечный выброс увеличивается. NO стимулирует релаксирующий эффект гладкой мускулатуры и повышает уровни цГМФ [Moncada et al., 1991] (рис. 6). Авторы [Weiner et al., 1989, 1991] выдвинули гипотезу, что индукция NO-синтазы эстрадиолом – это тот механизм, за счет которого изменяются сосудистая и гастроинтестинальная функции во время беременности. Повышение образования NO в эндотелии может снижать сосудистый тонус и контрактильность гладких мышц, которые проявляются очень рано при беременности. Это может быть обеспечено за счет даун-регуляции α -адренорецепторов, изменений ренин-ангиотензиноподостероновой системы и повышенным выведением простагландинов, обладающих вазодилатирующим действием. Эстрогены регулируют кровоток в матке и других органах. Эстрадиол резко повышает маточный кровоток, снижение маточной резистентности и повышение дилатации маточных артерий происходит за счет ацетилхолина [Bell, 1973]. Повышение кровотока эстрадиолом блокируется у овец введением ингибитора NO-синтазы [Van Buren et al., 1992].



Рис. 6. Схема оценки активности NO-синтетазы и образование ЭРФ по степени увеличения активности NO-зависимой гуанилатциклазы

Повышение кровотока в матке и ацетилхолинвызванного высвобождения из маточной артерии эстрадиола требуют синтеза белка [Bell, Coffey, 1982], показывая, что эстрогены изменяют формацию белка, включающегося в синтез NO. Weiner et al. (1994) показали, что эстрадиол повышает активность NO-синтетазы. Эстрадиол и доношенный срок беременности обеспечивают высвобождение обеих изоформ – эндотелиальной и нейрональной NO-синтетазы, а тамоксифен, являясь антагонистом эстрогеновых рецепторов в ЦНС, уменьшает активность NO-синтетазы до уровня вне беременности в мозжечке беременных животных. В то же время прогестерон не изменял активность NO-синтетазы в периферических тканях. Кроме того, базальное выделение NO из аорты кролика больше выражено у особей женского пола [Hayashi et al., 1992]; это различие теряется после кастрации.

В отечественной литературе О. В. Зозуля и соавт. (1997) детально рассмотрели роль оксида азота в развитии осложнений беременности, а также в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом. В нескольких экспериментальных исследованиях показано, что в развитии АГ у крыс во время беременности играет роль снижение продукции эндотелиального релактирующего фактора (ЭРФ) – оксида азота – NO – мощного вазодилатора и антиагреганта [Conrad, Vernier, 1989; Conrad et al., 1993; Molner, Heertelendy, 1992].

У женщин с ГБ беременность нередко протекает с осложнениями: преждевременными родами, ВЗРП, преэклампсией и эклампсией и др. В патогенезе этих осложнений активно обсуждается роль сосудистого, и в первую очередь эндотелиального, повреждения [Panza et al., 1993]. При введении L-аргинина (предшественника NO) происходило обратное развитие гипертонии [Myatt et al., 1992]. О. В. Зозуля и соавт. (1997), не найдя клинических работ по изучению роли ЭРФ в патогенезе осложнений беременности при ГБ в доступной литературе, пытались решить в ходе исследования следующие задачи:

- оценить значение ЭРФ в развитии осложнений беременности у женщин с ГБ;

- определить влияние лечения экзогенным донатором NO – трансдермальным нитроглицерином – на частоту осложнений беременности у больных ГБ, а также на уровень активности ЭРФ.

Как известно, оксид азота – мощный регулятор гемостаза и эндогенный вазодилататор. Его гипотензивные и антиагрегационные свойства связаны с прямой стимуляцией растворимой ГЦ по гемозависимому механизму и накоплением цГМФ [Ignarro, 1993].

Анализ степени активации ГЦ тромбоцитов в присутствии L-аргинина показал, что активность синтеза NO у беременных с ГБ снижена в сравнении со здоровыми беременными женщинами. В то же время наиболее высокие значения активации ГЦ получены у беременных с гестозом. Активация ГЦ у них была в 2,5 раза выше, чем у беременных с ГБ. О. В. Зозуля и соавт. (1997) установили, что по мере уменьшения продукции NO увеличивается частота обострений ГБ во время беременности, нарастает диастолическое АД и повышается уровень мочевой кислоты и креатинина сыворотки больных ГБ, повышается агрегационная способность тромбоцитов.

В экспериментах на животных при торможении синтеза NO введением блокаторов NO регистрируются повышение среднего АД, системного сосудистого сопротивления в маточной артерии, снижение ЧСС и сердечного выброса [Baker et al., 1995; Goetz et al., 1994; Visontai et al., 1995]. Weiner et al. (1989) изучали синтез NO в эксперименте на свиньях и установили, что активность NO возрастает с ранних сроков беременности и не снижается вплоть до срока доношенной беременности. Авторы полагают, что рост активности NO с ранних сроков беременности обеспечивает адаптацию сосудов к беременности. Diket et al. (1994) пришли к заключению, что NO-дефицит ведет к задержке развития плода у животных, а адекватная продукция NO необходима для успешного окончания беременности. Снижение активности NO, вызванное, по-видимому, функциональным или морфологическим повреждением эндотелия, безусловно, имеется при развитии различных форм АГ у беременных.

У здоровых беременных О. В. Зозуля и соавт. (1997) не выявили активирующего влияния L-аргинина, что свидетельствует о снижении либо активности NO-синтетазы, либо чувствительности ГЦ к действию NO. Такое «поведение» NO-зависимой системы синтеза цГМФ не совсем понятно. Известно, что в норме при беременности развивается реактивность сосудистой системы, которая перестает отвечать на любые сосудодвигательные стимулы [Krzyszinski, Rorive, 1995].

Возможно, что изменение NO-зависимого синтеза цГМФ имеет прямое отношение к этому феномену. У беременных и небеременных женщин с ГБ добавление L-аргинина не только не усиливало, а, наоборот, снижало активность NO, что свидетельствует о значительном нарушении синтеза NO при ГБ. У беременных с гестозом авторы наблюдали увеличение синтеза NO в ответ на добавление субстрата NO. У этих больных в сравнении со здоровыми беременными можно предполагать повышение активности NO-синтетазы, авторы работы рассматривают это как компенсаторную реакцию, а повышенный синтез NO носит заместительный характер и связан с механизмами, направленными на поддержание органического кровообращения. Применение экзогенного донатора NO-трансдермального нитроглицерина создает возможность фармакологической регуляции функций эндотелия через нормализацию синтеза NO.

У больных ГБ назначение трансдермального нитроглицерина повышало активность стимулированной L-аргинином ГЦ более чем на 40 %, в то время как у нелеченых беременных с ГБ отмечена резистентность ГЦ к действию NO. «Нитродерм TTS 5» оказался равным по эффективности сочетанному применению аспирина и курантила, и, по мнению авторов, их можно сочетать. Утверждение, что аспирин, назначаемый в малых дозах с начала беременности, может снизить или полностью исключить аномалию инвазии трофобласта, сделало необходимым поиск адекватного метода для выявления пациенток группы повы-

шенного риска. Поэтому Campbell (1998) считает, что применение цветного доплеровского картирования и вагинальных датчиков позволяет исследовать кровоток в маточных артериях на разных сроках беременности. Диагностика патологического течения беременности проводилась по наличию выемки и сопровождалась высокой чувствительностью и специфичностью, зависящей от срока беременности. Полученные данные помогут практическому врачу в выявлении беременных группы повышенного риска в плане развития ВЗРП и контингента, требующего профилактического лечения, например малыми дозами *аспирина*.

Cotton et al. (1986) применили *нитроглицерин*. Авторы полагают, что внутривенное введение нитроглицерина является идеальным средством для лечения тяжелой преэклампсии, осложненной отеком легких. Нитроглицерин вызывает расслабление гладких мышц сосудов, причем венодилатация преобладает над артериолодилатацией, применение более высоких доз приводит к артериальной вазодилатации. Существенным является также уменьшение среднего легочного капиллярного давления с 27 ± 4 до 14 ± 6 мм с изменениями коллоидно-осмотического давления и изменением градиента с 10 до 2 мм рт. ст. Другие параметры – ЧСС, центральное венозное давление, величина сердечного индекса – остаются без изменений.

В серии работ Seligman et al. (1994), Vizontai et al. (1995) рассматривается роль оксида азота в патогенезе преэклампсии. С учетом того положения, что при преэклампсии повреждаются клетки эндотелия сосудов, авторы изучили вопрос – снижается ли образование NO при преэклампсии.

В работе подтвердилось, что циркулирующие уровни нитритов в сыворотке крови снижаются при преэклампсии и уменьшение синтеза NO играет важную роль в патогенезе преэклампсии. Кроме того, авторы предполагают связь HELLP-синдрома и сниженного уровня образования оксида азота.

В то же время в исследовании Davidge et al. (1996) продемонстрировано, что в моче, но не в плазме крови метаболиты оксида азота снижены при преэклампсии.

Также и в экспериментах на крысах установлено, что угнетение синтеза NO сопровождается повышением АД и протеинурией, которые по симптоматике очень схожи с клинической картиной, наблюдаемой у беременных женщин при преэклампсии [Baylis et al., 1992; Gallampalli, Garfield, 1993].

У беременных женщин продемонстрировано, что экскреция с мочой цГМФ (вторичный мессенджер для NO) ниже при преэклампсии, чем при нормальной беременности [Barton et al., 1992]. У новорожденных в пупочных сосудах от матерей, страдающих преэклампсией, содержание NO ниже, чем у здоровых новорожденных [Pinto et al., 1991].

Довольно противоречивые результаты получены при определении уровней нитритов и нитратов в крови при преэклампсии по отношению к физиологически протекающей беременности: снижение [Seligman et al., 1994], повышение [Davidge et al., 1994] и без изменений [Curtis et al., 1995]. Кроме того, не выявлено корреляции между уровнями нитратов и нитритов в моче с уровнями систолического и диастолического АД. Экспериментальные исследования, проведенные на 73 морских свинках, показали, что повышение синтеза NO является вторичным и зависит частично от уровня эстрогенов, а индукция кальцийзависимой NO-синтетазы при беременности играет важную роль в адаптации сердечно-сосудистой системы [Weiner et al., 1994]. В другой работе Ozpapa et al. (1996) показана кальцийзависимая роль образования NO в клетках эндотелия сосудов при преэклампсии. В пупочной вене были изолированы клетки эндотелия у 11 женщин с преэклампсией и у 10 женщин при физиологически протекающей беременности. Установлено с помощью метода измерения активности дегидрогеназы митохондрий, что общее образование NO клетками эндотелия при преэклампсии было существенно ниже ($p < 0,001$).

В настоящее время убедительно показана дисфункция клеток эндотелия при преэклампсии [Roberts, Redman, 1993] и уменьшение простаглицлина [Ylikorkala, Viinikka, 1992].

Оксид азота является главным продуцентом клеток эндотелия сосудов [Moncada et al., 1991]. NO также контролирует кровоток в плаценте, а плацента способна генерировать и отвечать на NO [Myatt et al., 1991]. Ингибиторы синтеза NO приводят к появлению симптомов, как при преэклампсии, а у грызунов показано, что дефицит образования рассматривается как причина возникновения преэклампсии [Sarrel et al., 1990]. Повреждение высвобождения NO клетками эндотелия пупочных сосудов приводит к возникновению гипертонии беременных [Pinto et al., 1991], а также к повреждению ацетилхолинобусловленной релаксации подкожных артериол при преэклампсии [MacCarthy et al., 1993]. Кроме того, при преэклампсии выявлена дисфункция митохондрий [Shanklin et al., 1990; Torbergesen et al., 1989]. Pinto et al. (1991) показали, что уровень брадикининстимулируемой NO был очень низкий в перфузируемых пупочных сосудах при преэклампсии, но не выявлено различий в образовании нестимулированного NO в образцах плацентарной ткани при преэклампсии и нормальной беременности. Однако необходимо подчеркнуть, что в работе Orpana et al. (1996) не выявлено главного дефекта образования NO в эндотелиальных клетках пупочной вены от матерей, страдающих преэклампсией, несмотря на то что NO вовлекается в этиологию преэклампсии. Это может быть объяснено тем, как показали исследования Fickling et al. (1993), что концентрация эндогенного ингибитора NO-синтазы была больше в плазме крови у беременных с преэклампсией. Sarrel et al. (1990) также показали, что повышение концентрации свободного гемоглобина при преэклампсии может инактивировать NO в условиях *in vivo*. Несмотря на повышение АД у матери, эндотелиальные клетки в пупочной вене, возможно, в меньшей степени повреждаются токсическими субстанциями, циркулирующими в кровотоке у матери, и это в известной степени приводит к потере определенных различий.

В настоящее время в этом направлении продолжаются исследования клинко-экспериментального плана, изучаются также возможности применения унитиола в профилактике и терапии гестоза при беременности и в родах.

Кроме того, терапия *унитиолом* в сочетании с *аскорбиновой кислотой* у беременных и рожениц группы риска по возникновению слабости родовой деятельности приводит к возрастанию тиол-дисульфидного коэффициента (SH/SS) до 60 %, что в свою очередь может оказывать влияние на синтез оксида азота.

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И ГЕСТОЗ

Гипергомоцистеинемия ассоциируется с преждевременным развитием сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозом артерий. В ее происхождении играют роль два фактора: наследственный дефицит фермента цистатионин-β-синтетазы и недостаток витаминов В₁₂, В₆, фолиевой кислоты в пище.

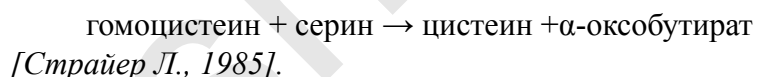
Последний фактор представляет большой интерес для профилактики гестозов в связи с простотой его коррекции с помощью витаминов, однако пока нет результатов длительных перспективных исследований, свидетельствующих об эффективности такой профилактики.

Метилмалоновая ацидемия-гомоцистеинурия связана с нарушением обмена аминокислот – изолейцина, валина, треонина, метионина. Дефектными ферментами являются метилмалонил-КоА-мутаза и гомоцистеин-метилтетрагидрофолат-метилтрансфераза. В пренатальной диагностике важное место занимает ферментный анализ. Клиническими признаками являются задержка развития, плохая прибавка в весе, судороги, мегалобластная анемия. Для лечения используется *гидроксокобаламин*.

Примером специфических нарушений метаболизма витаминных кофакторов, которые поддаются коррекции высокими дозами витаминов, является гомоцистеинурия с биохимическим дефектом цистатионин-синтетазы. Лечение — *пиридоксин* (витамин В₆).

СИНТЕЗ ЦИСТЕИНА ИЗ СЕРИНА И ГОМОЦИСТЕИНА

Кроме того, что гомоцистеин – предшественник метионина в цикле активированной метильной группы, он является также промежуточным продуктом синтеза цистеина. Серин и гомоцистеин конденсируются с образованием цистатионина. Эту реакцию катализирует пиридоксальевый фермент цистатионин-синтетаза. Затем цистатионин дезаминируется и расщепляется на цистеин и α-оксобутират под действием еще одного пиридоксалевого фермента цистатиониназы. Суммарное уравнение этих двух реакций имеет следующий вид:



Таким образом, гомоцистеинурия относится к генетическим заболеваниям, обусловленным дефектами определенных ферментов, в частности цистатионин-β-синтетазы. У млекопитающих цистеин образуется из незаменимой аминокислоты метионина и заменимой аминокислоты серина. Метионин поставляет для синтеза цистеина атом серы, а серин – углеродный скелет. Конечный результат этой сложной последовательности заключается в замене ОН-группы серина на SH-группу, получаемую от метионина, что и приводит к образованию цистеина [Ленинджер А., 1985].

ГОМОЦИСТЕИН И ДЕФЕКТ НЕВРАЛЬНОЙ ТРУБКИ

Гипергомоцистеинемия – относительно новая концепция в акушерстве и гинекологии. Гомоцистеин является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин и дефект нервной трубки обусловлены генетическими и другими факторами. *Фолиевая кислота* – одна или в сочетании с мультивитаминами – предохраняет от дефектов нервной трубки. Наиболее обстоятельно эти данные изложены в обзоре De Bree et al. (1997). В Англии было проведено обстоятельное исследование (MRC, 1991), в котором было показано, что ежедневный прием 4 мг фолиевой кислоты с другими витаминами уменьшает на 72 %

повторяющиеся дефекты нервной трубки. В Венгрии назначают 800 мкг/сут. фолиевой кислоты [Czeizel, Dudas, 1991].

Как известно, закрытие нервной трубки происходит с 21-го по 28-й день с момента зачатия, и при наличии дефекта в ростральном отделе возникает анэнцефалия, а в каудальном — *spina bifida*. Расстройства метаболизма гомоцистеина связаны с дефектами нервной трубки. Steegers-Theunissen et al. (1991) первыми представили связь метаболизма гомоцистеина и фолата как причинный фактор в дефектах нервной трубки, и эти исследования были продолжены в последующие годы [Steegers-Theunissen et al., 1994; Mills et al., 1995; Van der Put et al., 1995]. Так, Mills et al. (1995) показали, что при сравнении витамина В₁₂ и гомоцистеина отмечены высокие уровни последнего. Когда потребность фолиевой кислоты является неадекватной, то в плазме крови повышается уровень гомоцистеина.

При этом уровень гомоцистеина плазмы тесно связан с количеством эритроцитов и концентрацией фолата в сыворотке крови [O'Keefe et al., 1995] и, кроме того, является чувствительным индикатором состояния обмена фолата. Также мы считаем важным обратить внимание на исследование Van der Put et al. (1997), которые обнаружили четкую закономерность: если в плазме крови были низкие уровни фолата, то отмечалось повышение уровня гомоцистеина в плазме крови у 60 из 63 беременных женщин со *spina bifida* (25 перцентилей фолата в плазме и 75 перцентилей уровня гомоцистеина; уровни витамина В₁₂ были существенно выше у матерей со *spina bifida*).

В то же время были обнаружены скрытые формы *spina bifida* у беременных и их отцов. В этой связи считаем необходимым обратить внимание на тот факт, что в плазме крови гомоцистеин может быть в низких концентрациях при добавлении с пищей фолиевой кислоты [Clarke et al., 1998]. Любопытно отметить, что у здоровых добровольцев применение фолата или фолиевой кислоты также снижает концентрацию гомоцистеина в плазме крови.

Метионин-гомоцистеин является начальной цепью в метаболизме фолиевой кислоты и витамина В₁₂. Генная мутация энзима метилентетрагидрофолат-редуктазы является фактором риска развития *spina bifida*, при этом в 2 раза повышается риск развития дефекта нервной трубки [Van der Put et al., 1995, 1997].

Установлено, что 5 – 15 % общей популяции гомозиготны, и у них в эритроцитах и в плазме крови фолата существенно меньше, что повышает потребность в приеме фолата у ряда людей [Molloy et al., 1997].

ГОМОЦИСТЕИН И СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Гомоцистеин является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [Clarke et al., 1991]. Это выявлено при наблюдении более чем за 10 000 субъектов. При гипергомоцистеинемии закономерно прослеживается повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний более чем в 9 раз (по данным эпидемиологических исследований).

Тромбоз вен также является фактором риска при наличии гипергомоцистеинемии [Den Heijer et al., 1977]. Эти явления (гипергомоцистеинемия и эпизоды тромбоэмболических осложнений) наблюдаются у женщин при применении оральных контрацептивов, в постменопаузе, в послеоперационном периоде или во время беременности, а также в послеродовом периоде. Однако в ряде рандомизированных, контролируемых исследований показано, что действие витаминов, включая и фолиевую кислоту, и их влияние на уменьшение риска сердечно-сосудистых заболеваний предстоит еще определить.

Представляет интерес вопрос о том, какую роль играет полиморфизм метилентетрагидрофолат-редуктазы (*Methylenetetrahydrofolate reductase* – MTHFR) в развитии преэкс-

ламписии. Установлено, что мутация С 677Т МТНFR-гена была существенно повышена у японских женщин с преэклампсией (24 %) по сравнению со здоровыми беременными (11 %) и здоровыми взрослыми людьми (11 %); это было калькулировано для гомозиготного генотипа [Sohda et al., 1997] и в присутствии фактора V Лейдена. В остальной популяции при гомозиготном генотипе (ТТ) она обнаружена в 29,8 % по сравнению с 18,6 % в контроле. Наличие фактора V Лейдена дает высокий процент осложнений при беременности [Grandone et al., 1997]. В этой связи, безусловно, решающую роль играет назначение фолиевой кислоты и витамина В₆, которые приводят к снижению уровней гомоцистеина у беременных с преэклампсией, внутриутробной задержкой развития плода и гипергомоцистеинемией [Leeda et al., 1998].

- Гомоцистеин способствует активизации дисфункции эндотелия при преэклампсии.

Rajkovic et al. (1997) сообщили о повышении уровня гомоцистеина у первородящих женщин, живущих в Америке, при преэклампсии и расценивают это повышение гомоцистеина как тест во время родоразрешения. При этом уровни гематокрита не отличались в обеих группах, исключая гемоконцентрацию.

В другой работе Rajkovic et al. (1999) был определен уровень гомоцистеина в послеродовом периоде у африканских женщин, беременность и роды у которых были осложнены эклампсией и преэклампсией. В частности, в Зимбабве было обследовано 33 родильницы, перенесших эклампсию, и 138 родильниц с преэклампсией. Уровень гомоцистеина определялся в плазме крови после родов классическим методом – высокоэффективной жидкостной хроматографии и электрохимическим методом. Установлено, что средний уровень гомоцистеина в плазме крови у родильниц, перенесших эклампсию, был на 33 % выше (12,54 мкмоль/л), а перенесших преэклампсию при беременности – на 21 % выше (12,77 мкмоль/л) по сравнению с контролем – нормотензивными родильницами (9,93 мкмоль/л) ($p < 0,001$). Кроме того, установлено, что у первородящих при наличии повышенной концентрации гомоцистеина риск развития преэклампсии был в 12,9 раза выше по сравнению с повторнородящими, но без повышения концентрации гомоцистеина. При наличии ожирения повышение уровня гомоцистеина повышает в 7,9 раза риск развития преэклампсии. Таким образом, в послеродовом периоде у африканских женщин Зимбабве концентрация гомоцистеина в плазме крови выше при наличии перенесенной при беременности и в родах преэклампсии и эклампсии по сравнению с нормотензивными родильницами.

Несмотря на то что данные о содержании гомоцистеина в послеродовом периоде ограничены [Anderson et al., 1992], все же необходимо отметить, что гипергомоцистеинемия может приводить к повреждению эндотелия сосудов путем генерации липидной перекисидации и свободнорадикального окисления и нарушением выделения базального уровня оксида азота (NO) из эндотелия сосудов [Stamler et al., 1993], а применение фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂ может снижать уровень гомоцистеина в плазме крови и таким образом снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [Malinow et al., 1994].

Выявлена высокая корреляционная зависимость между повышением уровня гомоцистеина и развитием преэклампсии, а также связь гипергомоцистеинемии и хронической артериальной гипертензии с антифосфолипидным синдромом, ожирением при беременности, сахарным диабетом беременных среди первородящих женщин.

В современной работе финских ученых Laivuori et al. (1999) установлено, что повышение уровня гомоцистеина в плазме крови обратно пропорционально инсулиновой чувствительности при преэклампсии. Данные работы указывают, что при преэклампсии отмечаются высокие уровни гомоцистеина в плазме крови с инверсионной связью с инсулиновой чувствительностью. Эти наблюдения подтверждают сообщения других авторов о том, что гипергомоцистеинемия является фактором развития риска сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [Stampfer et al., 1992; Graham et al., 1997], что, вероятно, обусловлено

повреждением клеток эндотелия сосудов и тромбоцитов [Welch, Loscalzo, 1998]. В настоящее время хорошо проиллюстрировано, что при преэклампсии имеется повреждение клеток эндотелия сосудов и повышение агрегации тромбоцитов [Roberts et al., 1993], а также повышение уровня гомоцистеина [Rajkovic et al., 1997, 1999]. Важно отметить и другой важный для клиники факт – у беременных женщин, которые имели в анамнезе тяжелую преэклампсию [Dekker et al., 1995] или отслойку плаценты (инфаркты плаценты) [Goddijn-Wessel et al., 1996; Owen et al., 1997], отмечено повышение базального уровня гомоцистеина или его повышение через 6 ч после приема *метионина* (субстрата для повышения синтеза гомоцистеина).

У беременных при наличии преэклампсии отмечено повышение уровня инсулина [Sowers et al., 1995], и, кроме того, преэклампсия связана с инсулиновой резистентностью, которая может продолжаться даже до 17 лет после перенесенной преэклампсии [Laivuori et al., 1996, 1998], что, вероятно, и повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у этих женщин [Jonsdottir et al., 1995; Hannaford et al., 1997]. Таким образом, дисфункция эндотелия сосудов является ключевой позицией в патогенезе преэклампсии, но биохимический смысл этого повреждения эндотелия остается неизвестным [Roberts et al., 1994].

Так как при преэклампсии отмечается повышение уровня гомоцистеина в 1,8 раза по сравнению с контролем, эта гипергомоцистеинемия может привести к повреждению клеток эндотелия сосудов и развитию сосудистых заболеваний [Welch, Loscalzo, 1998], которые ускоряют снижение инсулиновой чувствительности [Kaaja et al., 1999].

Powers et al. (1998) обнаружили отчетливую активацию эндотелия, что было продемонстрировано повышением уровня клеточного фибронектина как маркера оксидативного стресса. У беременных с ранним и тяжелым началом преэклампсии, гемостатическими и метаболическими нарушениями это было связано с тенденцией к сосудистому тромбозу [Dekker et al., 1995].

Безусловно, решающую роль в этих патологических процессах играет основной механизм нарушений в месте физиологической перестройки эндотелия в материнских спиральных артериях, питающих плаценту.

- Гипергомоцистеинемия у матери – фактор риска преждевременной отслойки плаценты.

Это было отмечено впервые Steegers-Theunissen et al. (1991). В этой же группе исследователей Goddijn-Wessel et al. (1996) обнаружили гипергомоцистеинемия у 26 из 84 датчанок (31 %), у которых была отслойка плаценты, инфаркты плаценты и внутриутробная задержка развития плода – все эти синдромы авторами были объединены в понятие плацентарная васкулопатия. В контроле эти изменения обнаружены у 9 % женщин (из 46). В сыворотке крови уровни фолиевой кислоты и фолата эритроцитов, а также витаминов B₁₂ и B₆ были существенно ниже в основной группе, чем в контроле. Эти исследования нашли подтверждение, правда в малом количестве наблюдений, и у беременных женщин из Южной Африки [Owen et al., 1997] без различий в профиле витаминов. В популяции датских женщин, по данным Van der Molen et al. (1998), при отслойке плаценты были обнаружены высокие уровни гомоцистеина в плазме крови у 175 беременных женщин с плацентарной васкулопатией по сравнению со 141 беременной в контроле.

- Изменения эндотелиальных клеток *in vitro* могут отражать их изменения *in vivo*.

Механизм действия гомоцистеина в эндотелиальных клетках зависит от фолиевой кислоты. Когда эндотелиальные клетки пупочной вены были изучены *in vitro*, то концентрация гомоцистеина повышалась в растворе. Добавление в культуру фолиевой кислоты приводило к низкому содержанию гомоцистеина дозозависимым образом. Метилтетрагидрофолат и фолининовая кислота, их предшественники, в 10 раз более активны, чем сама фолиевая кислота. При добавлении витаминов B₆ или B₁₂ не выявлено какого-либо эффекта на выделе-

ние клеточного гомоцистеина *in vitro* [Van der Molen et al., 1996]. Среди многих гипотез атеросклеротического действия гомоцистеина показано, что гомоцистеин воздействует на рост гладкомышечных клеток сосудов крови, а угнетение роста эндотелиальных клеток представляется очень перспективным направлением в лечении атеросклероза [Tsai et al., 1994, 1996].

- Мутация гена метилтетрагидрофолата (С 677 Т) является схожим фактором риска отслойки плаценты (васкулопатии).

Подтверждением этого положения является то, что отслойка плаценты была обнаружена у 19 из 165 (12 %) датских беременных женщин с васкулопатией против 7 из 139 (5 %) в контроле или 106 из 1250 популяции в контроле.

При уменьшении лечебного голодания и после приема метионина уровень в плазме крови гомоцистеина был низким при введении 250 мг витамина В₆ и 5 мг фолиевой кислоты в день в течение 6 нед. [De Vries et al., 1997]. Это положение является весьма перспективным в плане профилактики повторяющейся отслойки плаценты [Eskes, 1999].

- Комбинация гомоцистеина и тромботических факторов риска повышает риск плацентарной васкулопатии в 3 – 7 раз. Комбинация факторов риска тромботических осложнений при беременности (гомоцистеин, мутация метилтетрагидрофолата, активированный протеин С, резистентный протеин С) повышает риск тромботических осложнений при беременности в 2, 3 и 6,83 раза [Van der Molen et al., 1999].

В заключение необходимо отметить, что гомоцистеин является аминокислотой, которая способна нарушить свойственные эмбриону человека процессы роста.

Гипергомоцистеинемия может также вести к дефектам нервной трубки. Мы считаем важным обратить внимание и на значение гомоцистеина как фактора риска сосудистых заболеваний при беременности, в частности гипертензивных форм гестоза (преэклампсии), а также фактора, способствующего отслойке плаценты. Низкий витаминный статус (фолиевой кислоты, витаминов В₆ и В₁₂), гипергомоцистеинемия, мутация гена метилтетрагидрофолата С 677 Т, факторы протеаз, схожие с протеином С, с протеином S, антитромбином III, фактором V Лейдена, а также активированный протеин С – один или в комбинации – представляют собой очень мощные факторы риска для возникновения сосудистых осложнений при беременности. Их уровни можно модулировать витаминным статусом, что способствует предотвращению возникновения или повторения ряда акушерских осложнений.

Необходимы дальнейшие рандомизированные контролируемые исследования для выяснения вопроса о необходимости продолжения приема фолиевой кислоты после периода эмбриогенеза [Eskes, 1999].

СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Энзимы (в русской терминологии чаще используется синоним «ферменты») представляют собой основу жизнедеятельности организма. Без их участия не могли бы осуществляться ни обмен веществ, ни размножение, ни защита организма от вредных воздействий окружающей среды и других микроорганизмов (бактерий, вирусов и т. п.).

Энзимная недостаточность, которая может быть обусловлена генетическим нарушением или рядом внешних и внутренних физиологических причин, может вести к серьезным заболеваниям. В отличие от локального использования отдельных ферментов, опыт которого имеется у многих наших врачей, системная энзимотерапия представляет собой сравнительно новый лечебный метод. Его научные основы были заложены в исследованиях известного американского врача и биохимика профессора М. Вольфа. В ходе последних десятилетий, благодаря новым данным в области биохимии, физиологии, иммунологии и практической медицины, системная энзимотерапия нашла широкое применение при лечении ряда заболеваний; большую роль в этом сыграл один из ее основоположников К. Рансбергер. В Германии, например, энзимные смеси стали одним из наиболее распространенных и часто применяющихся лекарств. В последние годы происходит развитие этого нового лечебного метода в России и других государствах СНГ [Сыркин А. Б., 1999].

Энзимотерапия переживает период необыкновенно бурного развития. Развитие фармакологии и лекарственных препаратов в ближайшем будущем связано с энзимами. Велико значение внедрения в производство новой энзимной смеси – флогэнзим, содержащей два энзима в удвоенной концентрации (*бромелаин* и *трипсин*). Препарат наиболее эффективен при воспалительных процессах. Кроме того, в состав смеси добавлен рутин, который предотвращает ломкость капилляров.

Флогэнзим и другие энзимные препараты очень эффективны для предотвращения мышечных болей.

Вобэнзим успешно используется при лечении воспалительных заболеваний матки и придатков, мастопатии, эндометриоза и воспалительных процессов в области малого таза.

ПРЕПАРАТЫ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

Состав. В препаратах системной энзимотерапии все компоненты подобраны так, чтобы их действие взаимодополнялось и усиливалось для получения требуемого эффекта. В их состав входят протеиназы растительного и животного происхождения (табл. 10, 11). *Трипсин* и *химотрипсин* выделяются из поджелудочной железы животных, *папаин* – из незрелых плодов папайи, а *бромелаин* – из ананасов.

В препаратах *вобэнзим* и *флогэнзим* энзимы комбинируются с рутином, который дополняет их терапевтический эффект.

Рутин является флавоноидным глюкозидом и добывается из растения *Sophora japonica*, он стабилизирует эндотелий сосудов, препятствует экстравазации и обладает противовоспалительным действием. Кроме того, рутин «отлавливает» свободные радикалы, поэтому используется и как радиопротектор.

Содержание сахаров в одной таблетке различных препаратов колеблется от 4,65 до 9,30 ккал, поэтому для диабетиков лечение энзимными препаратами является совершенно безопасным.

Все препараты системной энзимотерапии производятся в виде покрытых оболочкой таблеток, растворимых только в тонкой кишке, где и происходит освобождение и резорбция активных энзимов.

Таблица 10
Состав энзимных препаратов

Компоненты одной таблетки, мг	Вобэнзим	Флогэнзим	Вобэ-Мугос
Трипсин	24	48	40
Химотрипсин	1	—	40
Бромелаин	45	90	—
Папаин	60	—	100
Амилаза	10	—	—
Липаза	10	—	—
Панкреатин	100	—	—
Рутин	50	100	—

Таблица 11
Специфичность действия отдельных энзимов

Энзимы	Отек	Фибринолиз	Расщепление иммунных комплексов	Модуляция рецепторов	Клеточная активность
<i>Растительные</i>					
Бромелаин	+++	+	++	+	+
Папаин	+	—	+++	++	+
<i>Животные</i>					
Трипсин	++	+++	—	++	+
Химотрипсин	—	+++	++	++	+

Противопоказания. Все препараты системной энзимотерапии имеют одинаковые противопоказания. Абсолютным противопоказанием является повышенная чувствительность к содержащимся в препаратах веществам, а тяжелые нарушения свертываемости крови (врожденные или приобретенные) являются относительным противопоказанием. В случае, если у таких пациентов применяется энзимотерапия, она должна осуществляться под строгим контролем лечащего врача. При использовании энзимотерапии в предоперационном периоде необходимо принимать во внимание фибринолитический эффект препаратов.

Токсичность. При тщательных токсикологических исследованиях на животных было установлено, что длительное применение препаратов не вызывает токсических симптомов, а летальные исходы не наблюдались даже при очень высоких дозах препаратов. Энзимные препараты также не обладают ни мутагенным, ни канцерогенным действием.

Побочные эффекты. Обычно препараты системной энзимотерапии хорошо переносятся и не вызывают каких-либо побочных эффектов даже при длительном приеме. При больших дозах иногда появляется метеоризм и очень редко – чувство недомогания. Этого можно избежать, разделив дневную дозу на большее количество приемов.

Иногда может наблюдаться изменение консистенции, цвета и запаха стула. В очень редких случаях возможна аллергическая кожная реакция, исчезающая сразу после прекращения приема лекарства.

Необходимо отметить индивидуальные различия в интенсивности всасывания энзимных препаратов, что требует индивидуального подбора их дозировки. Поэтому у некоторых пациентов нужно начинать лечение с низких доз, постепенно увеличивая их до той оптимальной дозы, при которой не наступают нежелательные побочные эффекты.

Внимание! В начале лечения может наступить временное обострение симптомов болезни (например, при ревматических заболеваниях). Такой эффект, однако, является положительной реакцией организма больного на терапию, и процесс лечения останавливать не следует. При этом можно временно снизить дозу препарата.

Способ приема. Таблетки необходимо принимать натощак, не менее чем за 30 мин. до еды или через 2 ч после приема пищи. Таблетки не разжевывать и запивать большим количеством воды (не менее 200 мл).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. К настоящему времени нежелательных взаимодействий системной энзимотерапии с другими лекарствами не было обнаружено. Энзимные препараты при одновременном использовании с антибиотиками повышают концентрацию последних в плазме крови и тканях.

Теоретические исследования, практика использования и результаты более 100 контролируемых клинических исследований подтвердили эффективность и совершенную безвредность системной энзимотерапии.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ

ВОБЭНЗИМ

Производитель: «Мукос Фарма», Германия.

Состав (одна таблетка): панкреатин 100 мг, бромелаин 45 мг, папаин 60 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг, амилаза 10 мг, липаза 10 мг, рутин 50 мг.

Показания: хронические, острые и рецидивирующие воспаления (в том числе аутоиммунные), лимфедемы, фиброцистическая мастопатия, травматические отеки и гематомы, тромбофлебиты, посттромбозный синдром нижних конечностей, ревматоидный артрит, рассеянный склероз, заболевания кожи.

Противопоказания: повышенная чувствительность организма к компонентам препарата, тяжелые нарушения свертываемости крови; перед операциями необходимо учитывать фибринолитический эффект препарата.

Дозировка: в начале лечения – от 5 до 10 таблеток 3 раза в день; при улучшении состояния больного дозировка постепенно снижается до 3 таблеток 3 раза в день. Дозировка у детей: 1 таблетка на 6 кг массы тела в сутки.

Форма выпуска: по 40, 200 и 800 таблеток в упаковке.

ФЛОГЭНЗИМ

Производитель: «Мукос Фарма», Германия.

Состав (одна таблетка): бромелаин 90 мг, трипсин 48 мг, рутин 100 мг.

Показания: воспалительные осложнения травм, отеки и гематомы, острые воспалительные заболевания, обострения ревматических и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, ревматизм мягких тканей.

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелые нарушения свертываемости крови; перед операциями необходимо учитывать фибринолитический эффект препарата.

Дозировка: обычно 2 – 3 таблетки, принимать 2 – 3 раза в день. При тяжелом течении заболевания и лечении травм можно принимать до 12 таблеток в день (за 3 – 4 раза). У детей доза назначается из расчета 1 таблетка на 10 кг массы тела в сутки.

Форма выпуска: по 40, 100, 200 и 800 таблеток в упаковке.

ВОБЭ-МУГОС

Производитель: «Мукос Фарма», Германия.

Состав (одна таблетка): папаин 100 мг, трипсин 40 мг, химотрипсин 40 мг.

Показания: адъювантная терапия при химио- и лучевой терапии для снижения побочных эффектов, как длительная вспомогательная терапия злокачественных опухолей, как часть паллиативной терапии.

При лечении некоторых вирусных заболеваний (*Herpes zoster*).

Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата, тяжелые нарушения свертываемости крови; перед операциями необходимо учитывать фибринолитический эффект препарата.

Дозировка: при адъювантной терапии и паллиативной терапии: 2 – 4 таблетки 3 раза в день. В случае вирусных заболеваний – по 5 таблеток 3 раза в день.

Форма выпуска: по 20, 40 и 100 таблеток в упаковке.

ОСНОВНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КОМБИНИРОВАННЫХ ЭНЗИМНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Фибринолитический и тромболитический эффект, влияние на реологические свойства крови. Применение комбинированных энзимных препаратов запускает фибринолиз посредством активации плазминогена, который содействует деполимеризации, изменению качества фибрина и растворению микротромбов.

Энзимы также влияют на клетки крови – снижают агрегационную способность тромбоцитов и повышают эластичность эритроцитов. Некоторые работы также показали влияние системной энзимотерапии на равновесие липидов в плазме (снижение общего количества холестерина, триглицеридов и липопротеида низкой плотности).

Все эти факторы приводят к снижению вязкости крови и улучшению ее реологических свойств.

Эксперименты и клинические исследования подтвердили, что энзимные препараты ускоряют растворение тромбов и рассасывание гематом.

Противоотечный эффект. Энзимные препараты способны ускорить рассасывание уже существующего отека, а при профилактическом приеме существенно уменьшают его интенсивность. Протеиназы расщепляют экстравазально выделенный фибрин и другие протеины и пептиды, снижают их осмотический эффект и повышенное онкотическое давление в пораженной ткани. Расщепление тромбов улучшает микроциркуляцию, что в свою очередь ускоряет удаление из кровяного русла продуктов распада. В препаратах вобэнзим и флогэнзим действие энзимов усилено рутином, который стабилизирует эндотелий сосудов и препятствует экстравазации, что особенно важно при лечении гестозов.

Анальгетический эффект. Первичный анальгетический эффект энзимных препаратов обусловлен расщеплением медиаторов воспаления – протеиназами. Вторичный же анальгетический эффект объясняется вышеупомянутым снижением онкотического давления и напряжения тканей, уменьшением отека, а также улучшением микроциркуляции и, как следствие, улучшением оксигенации.

Противовоспалительный эффект. Действие энзимных препаратов на воспалительный процесс нельзя характеризовать как подавляющее, как, например, у нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В действительности энзимы оптимизируют как количественно, так и качественно течение воспалительной реакции. Упрощенно можно сказать, что энзимы укорачивают катаболическую (деградационную) фазу воспаления и ускоряют его анаболическую (репарационную) фазу.

В ходе воспаления все вышеупомянутые фармакологические эффекты действуют синергично, дополняя и усиливая друг друга. Происходит ускорение распада медиаторов воспаления, экстравазально выделенного фибрина, улучшение микроциркуляции в пораженной ткани, ограничение экссудации и ускорение рассасывания отеков.

Иммуномодулирующий эффект. Известно, что энзимы влияют на различные компоненты иммунной системы на клеточном и молекулярном уровне.

Исследования показали, что протеиназы способны модулировать функции некоторых иммунцитов (моноцитов, макрофагов, гранулоцитов, НК-клеток и Т-лимфоцитов). Они способны, например, повышать их фагоцитарную и цитотоксическую активность, индуцируют производство некоторых цитокинов (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-10, IL-12), и, наоборот, при повышенном уровне некоторых цитокинов (например, TNF- α , TGF- β) энзимы могут участвовать в их устранении.

Предполагают, что α -2-макроглобулин, активированный связью с протеиназами в свободную, активную, «быструю» форму, может связывать избыточные молекулы цитокинов. Образовавшиеся таким образом комплексы протеиназа- α -2макроглобулина в дальнейшем элиминируются фагоцитами. Этот процесс ограничивает нежелательные последствия сверхпродукции некоторых цитокинов (например, противовоспалительного, фибротизационного).

Протеиназы также способны к выведению патогенных иммунных комплексов, которые в повышенных концентрациях блокируют функции фагоцитов. Они расщепляют циркулирующие, «слипшиеся» и осевшие в тканях иммунные комплексы, а также тормозят их продукцию.

Протеиназы также селективно влияют на экспрессию некоторых поверхностных адгезивных молекул и их рецепторов (CD4, CD44, CD54, CD80, CD106, рецептор фибронектина), которые играют важную роль в воспалительных и иммунопатологических процессах, а также в процессе метастазирования злокачественных опухолей.

Обобщая, можно сказать, что влияние системной энзимотерапии на иммунную систему нельзя охарактеризовать ни как иммуноподавляющее, ни как иммуностимулирующее.

Наиболее подходящим термином для этого влияния является *«иммунонормализующее действие»*. Протеиназы способны влиять на процессы в иммунной системе на самых различных ее уровнях, оказывая при этом регулирующее воздействие.

Эффект потенцирования. В экспериментах было доказано, что отдельные протеиназы и их комбинации повышают концентрацию антибиотиков, химиотерапевтических препаратов и некоторых других лекарств в крови и тканях. Это явление объясняется способностью этих протеиназ улучшать микроциркуляцию и реологию крови.

В заключение можно сказать, что широкий спектр лечебных эффектов энзимных препаратов можно объяснить их воздействием на ключевые физиологические и патофизиологические процессы, протекающие в организме.

СИСТЕМНАЯ ЭНЗИМОТЕРАПИЯ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Системная энзимотерапия и гестоз. В ряде исследований [Репина М. А., Корзо Т. М., 1996, 1999] показано значение системной энзимотерапии в профилактике и лечении ряда тяжелых осложнений беременности и гинекологических заболеваний. Одним из таких осложнений является гестоз, который можно охарактеризовать как острую патологию эндотелия, острую патологию микроциркуляторного русла, в результате которой в течение нескольких недель развивается тяжелая, вплоть до необратимой, полиорганная недостаточность. Главным патологическим аспектом микроциркуляторных нарушений при гестозе является дисбаланс между тромбогенным потенциалом тромбоцитарного звена гомеостаза и тромборезистентностью сосудистой стенки. Мощная индукция агрегации тромбоцитов, в свою очередь, приводит к активации коагуляционного (плазменного) потенциала с развитием тромбинемии на фоне истощения фибринолитической и противосвертывающей систем. Нарушения периферического кровообращения и развитие хронической формы синдрома ДВС ухудшают тканевый метаболизм, усугубляют гипоксию, способствуя дистрофическим и некробиотическим процессам в тканях.

В настоящее время предложено значительное число способов коррекции нарушений гемостаза при гестозе, но все они направлены на отдельные звенья патогенеза, не влияют на весь комплекс патологических изменений в сосудах. В то же время надежным методом воздействия на гемостаз является системная энзимотерапия. Природное происхождение ферментных препаратов и их безопасность открывают широкие перспективы их использования у беременных с гестозом.

М. А. Репина (1999) исследовала препарат вобэнзим у 60 беременных с гестозом средней тяжести. Назначали 5 таблеток 3 раза в день за 40 – 45 мин. до еды в течение 2 нед. Назначение большого количества таблеток объясняется низкой абсорбцией препарата эндотелиоцитами тонкой кишки. Группу сравнения составили 100 беременных с аналогичными сроками беременности, аналогичной тяжестью и длительностью гестоза, которые получали традиционные способы лечения гестоза (спазмолитические, седативные, гипотензивные препараты и др.).

У пациенток, получавших вобэнзим, через 10 – 14 дней наступило значительное улучшение, что позволило пролонгировать беременность до срочных родов. В 73,3 % случаев роды произошли через естественные родовые пути, в 26,7 % – путем кесарева сечения по показаниям, не связанным с гестозом (рубец на матке, узкий таз и др.), не отмечено увеличения объема кровопотери ни в случаях естественных родов, ни в случаях оперативного родоразрешения.

В группе пациенток, получавших общепринятое лечение, 10 % родоразрешены досрочно, 34 % – оперативным путем, что в основном было связано с нарастанием тяжести токсикоза. Соответственно лучше в группе леченных вобэнзимом оказались исходы для плода – выше оценка по шкале Апгар, больше масса тела, реже гипотрофия.

Системная энзимотерапия способствовала нормализации плацентарного кровообращения, микроциркуляторного потенциала в целом, о чем свидетельствуют не только клинические, но и лабораторные данные, посвященные исследованию гемостаза.

Известно, что нарушения в системе гемостаза проявляются уже на доклинической стадии гестоза в виде повреждения микроциркуляторного (сосудисто-тромбоцитарного) звена.

У беременных с гестозом резко усилена функциональная активность тромбоцитов, что подтверждается в тестах с аденозиндифосфатом (АДФ), ристомидином, коллагеном. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении их первичной агрегации, которая является обратимой: гиперагрегацию тромбоцитов с ристомидином можно трактовать как показатель повреждения эндотелия микрососудов (основной мембраны и микроволокон эластина), а усиление агрегации с коллагеном характеризует фазу секреции, в ходе которой происходит высвобождение содержимого из альфа- и плотных гранул, что приводит к нарастанию количества активированных тромбоцитов (феномен «снежного кома»). Одновременно отмечена тенденция к тромбоцитопении, которая имеет вторичный характер и связана с повышенным потреблением тромбоцитов.

В физиологическом состоянии тромбоциты имеют дискоидную форму (дискоциты) и фактически не способны к агрегации. Усиление активности тромбоцитов приводит к последовательному появлению их активированных и рефрактерных форм: дискоидных тромбоцитов с отростками (дискоэхиноцитов, «круглых» тромбоцитов с увеличивающимся числом отростков и другими морфологическими характеристиками), сфероцитов, сфероэхиноцитов. Результаты исследования М. А. Репиной (1999) показали, что даже в случае нетяжелой преэклампсии морфология тромбоцитов существенно меняется: повышается содержание дискоэхиноцитов, т. е. форм, инициирующих внутрисосудистый тромбоз.

На фоне лечения вобэнзимом быстро и достоверно возрастает число тромбоцитов, происходит снижение агрегационной активности тромбоцитов. Уже на 7 – 8-е сутки достоверно увеличивается, а к 12 – 14-м суткам приема вобэнзима соответствует норме беременных число дискоцитов, уменьшается число тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию, и число малых агрегатов на 100 свободных клеток. Таким образом, после проведения 12 – 14-дневного курса системной энзимотерапии гестоза внутрисосудистая активация тромбоцитов соответствует норме беременных в III триместре беременности.

В то же время на фоне традиционного лечения гестоза изменения в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза имеют противоположный характер. Прогрессирует относительная тромбоцитопения, еще больше возрастает агрегация тромбоцитов с АДФ, ристомидином и коллагеном, нарастает число активированных форм дискоэхиноцитов, сфероцитов и сфероэхиноцитов. Заметно увеличивается число тромбоцитов, вовлеченных в агрегацию, и число малых агрегатов на 100 свободных тромбоцитов. Это свидетельствует о дальнейшем затруднении микроциркуляции у беременных с гестозом, а также о том, что традиционная терапия гестоза не обеспечивает нормализации морфологии и функции тромбоцитов, не препятствует дальнейшему ухудшению состояния гемостаза. Напротив, назначение вобэнзима беременным с гестозом эффективно улучшает периферическую циркуляцию за счет нормализации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и предотвращения патологического образования микроагрегатов.

Одновременно отмечено положительное влияние вобэнзима на коагуляционный гемостаз: достоверно увеличивается и к 12 – 14-м суткам лечения достигает нормальных значений активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), намечается тенденция к уменьшению активности VIII фактора, достоверно возрастает активность естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина С, снижается процент положительных результатов этанолового теста.

Таким образом, системная энзимотерапия способствует восстановлению динамического равновесия между свертывающим и противосвертывающим потенциалами системы гемостаза.

Динамику изменений в системе гемостаза подтверждают данные ультразвукового исследования плаценты: до лечения вобэнзимом плацентарная недостаточность была выяв-

лена в 70 % случаев, после лечения она сохранялась в 51 % случаев. На фоне традиционной терапии число беременных с плацентарной недостаточностью увеличилось с 86 до 98 %.

Нами [Абрамченко В. В. и др., 1996, 1999, 2000] исследована роль фиксированных в плаценте иммунных комплексов в патогенезе гестоза. Иммунные комплексы, фиксированные в плаценте, привлекают исследователей как вероятные индукторы воспаления и локального повреждения тканей плаценты, что может привести к нарушению ее функции. Имеются данные о наличии в тканях плаценты NO-синтазы-фермента, ответственного за продукцию оксида азота, являющегося эндотелиальным релаксирующим фактором и играющего значительную роль в регуляции маточно-плацентарного кровотока и артериального давления. Предполагается, что снижение продукции оксида азота играет определенную роль в развитии гестоза. Связь наличия фиксированных в плаценте иммунных комплексов с повреждением ее структурных элементов, активностью NO-синтазы и продукцией оксида азота в тканях плаценты не ясна. В настоящее время все большее распространение получает системная энзимотерапия, широкий спектр которой основан на ее способности оказывать положительное влияние на иммунитет, воспалительный процесс, фибринолиз, реологические свойства крови и микроциркуляцию. Известен позитивный клинический эффект системной энзимотерапии при гестозе, одним из основных эффектов которой является расщепление и элиминация иммунных комплексов из организма.

Однако связь между положительным лечебным действием ферментных препаратов при гестозе и их влиянием на формирование и выведение иммунных комплексов не изучена. Исследования, направленные на выявление этой связи, могли бы не только обосновать целесообразность применения системной энзимотерапии, но и уточнить патогенетическое значение иммунных комплексов в развитии этой патологии.

Таким образом, иммунолюминесцентное исследование показало, что в последах женщин контрольной и основной групп обнаруживаются иммуноглобулины класса А, М, G с различной частотой. По сравнению с контрольной группой в последах женщин основной группы достоверно ($p < 0,01$) чаще обнаруживали IgA (18,2 и 56,5 % соответственно), IgM (27,2 и 86,9 % соответственно) и IgG (45,5 и 84,7 % соответственно). В последах женщин контрольной группы преобладали IgG и реже выявлялись IgM и IgA.

В результате клинических исследований показано, что для последов женщин, перенесших гестоз, в отличие от женщин контрольной группы, было характерно повышенное содержание фиксированных иммунных комплексов. При гестозе наблюдалось достоверное увеличение частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов по сравнению с частотой их обнаружения в последах женщин контрольной группы. В последах женщин основной группы иммунные комплексы были обнаружены в 82,6 % случаев, тогда как в последах женщин контрольной группы – в 18,2 %.

Фиксированные иммунные комплексы чаще выявлялись в периферических отделах плаценты и во внеплацентарных оболочках, чем в центральной зоне плаценты. В плацентарной ткани иммунные депозиты находились на базальной мембране ворсинчатого хориона, в синцитиотрофобласте и в эндотелии сосудов ворсин хориона и хориальной пластины. Во внеплацентарных оболочках они локализовались на базальной мембране амниона, в хорио-неинвазивной ткани.

Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов в последе, их состав и локализация находятся в прямой зависимости от степени тяжести гестоза. Установлена связь между частотой обнаружения и состава иммунных комплексов с наличием и степенью протеинурии: этому свидетельствует участие иммунных комплексов в нарушении функции почек при гестозе.

Частота обнаружения фиксированных иммунных комплексов при плацентарной недостаточности достоверно возрастала в центральной зоне плаценты и резко увеличивалось

содержание иммуноглобулинов А в составе иммунных комплексов. Связь локализации фиксированных иммунных комплексов в различных отделах последа и их состава с наличием плацентарной недостаточности говорит об их участии в повреждении тканей плаценты и формировании плацентарной недостаточности.

Особое внимание обращалось на изменения в зонах отложения иммунных комплексов при гистологическом исследовании последа. Обнаружено, что именно в этих зонах наблюдаются наиболее выраженные повреждения структурных элементов плаценты. Наиболее значимыми из них оказались очаговые разрушения синцитиотрофобласта, повреждение эндотелия сосудов, массивные отложения фибриноида и лимфоидная инфильтрация в зонах повреждения с развитием циркуляторных нарушений и некротических процессов в окружающей ткани.

Выявлено достоверное снижение NO-синтазной активности в плаценте при гестозе, что говорит об участии оксида азота в патогенезе гестоза. Снижение NO-синтазной активности сочетается также с наличием фиксированных иммунных комплексов и выраженностью гистологических повреждений в плаценте.

Системную энзимотерапию получали беременные с нефропатией I ст., в результате чего было получено подтверждение, что применение вобэнзима при нефропатии оказывает положительное воздействие на выраженность отеочного синдрома и протеинурию, величину артериального давления и частоту гипоксии плода в родах.

В последах женщин, получавших вобэнзим, частота выявления фиксированных иммунных комплексов была в 2,5 раза меньше, чем в последах женщин группы сравнения. Она составила 29,4 %, тогда как в группе сравнения – 75 %. При этом в последах женщин, получавших системную энзимотерапию, наименьшая частота обнаружения иммунных комплексов наблюдалась во внеплацентарных оболочках, тогда как в группе сравнения во внеплацентарных оболочках и периферических отделах плаценты их обнаруживали чаще (64,9 и 67,9 %).

При гистологическом исследовании выявлено значительное уменьшение инволютивно-дистрофических процессов в плацентах женщин, получавших вобэнзим, в отличие от плацент женщин группы сравнения. Достоверно реже, чем в группе сравнения, встречались массивные отложения фибриноида и ворсины, замурованные в фибриноид, а также очаговые разрушения синцитиотрофобласта.

Гистохимическое исследование показало, что NO-синтазная активность в центральных отделах плацент женщин обеих групп существенно не отличалась. В плацентах женщин обеих групп преобладали участки со средней активностью NO-синтазы (56,7 и 45,0 %).

Определение содержания суммарных нитратов и нитритов в моче беременных, получавших системную энзимотерапию, показало, что достоверных изменений в их экскреции не происходит.

Таким образом, положительный клинический эффект системной энзимотерапии при гестозе сочетается с уменьшением частоты обнаружения фиксированных иммунных комплексов и связанных с ними структурных повреждений плаценты.

Выявленная связь иммуноморфологических, гистологических и гистохимических изменений в плаценте с наличием и выраженностью клинических проявлений гестоза, сочетание положительного лечебного действия системной энзимотерапии с уменьшением содержания иммунных комплексов в последе указывает на участие фиксированных иммунных комплексов в патогенезе этого заболевания.

В составе комплексной терапии гестоза целесообразно применять препараты системной энзимотерапии. Назначение вобэнзима следует проводить курсом 10 – 14 дней по 5 драже 3 раза в день. Показанием для назначения вобэнзима являются отеки беременных и нефропатия I – II ст.

Значительна возможность системной энзимотерапии при воспалительных заболеваниях в акушерско-гинекологической практике: послеродовом эндометрите, тромбозе глубоких вен таза и конечностей, сепсисе, при эктопиях шейки матки, эндоцервиците, сальпингоофорите, гнойных заболеваниях матки, придатков, малого таза.

М. А. Репина (1999) рекомендует использовать энзимные препараты при следующих состояниях.

Гинекологические заболевания.

1. Воспалительные заболевания и их последствия:

- вагинит, вульвовагинит;
- цервицит, эндоцервицит;
- хронический, острый эндометрит;
- хронический, острый сальпингоофорит;
- хронический, острый параметрит;
- трубно-перитонеальное бесплодие;
- эктопия шейки матки.

Оральная энзимотерапия может назначаться самостоятельно повторными курсами (1 – 3 мес.) или в сочетании с другими антибактериальными препаратами, хирургическими, физиотерапевтическими и другими методами лечения.

2. Эндометриоз:

- эндометриоз ректовагинальных перегородок и влагалища;
- эндометриоз шейки матки и тела матки;
- эндометриоз маточных труб и яичников;
- эндометриоз тазовой брюшины;
- эндометриоз других локализаций.

Оральная энзимотерапия назначается самостоятельными повторными курсами, а также в сочетании с агонистами гонадотропного рилизинг-гормона (декапептил, золадекс и др.), прогестагенами и другими методами лечения для облегчения обратного развития рубцово-спаечного процесса, рассасывания гематом и т. д., а также в качестве патогенетического средства.

3. Оперативное лечение гинекологических заболеваний:

- опущение и выпадение гениталий;
- свищи, травмы половых органов, их последствия;
- миома матки;
- опухоли вульвы, влагалища, яичников;
- эктопическая беременность;
- инфекционно-воспалительные осложнения аборта;
- эндометриоз.

Оральная энзимотерапия, назначенная в послеоперационном периоде (продолжительность 1 – 2 мес.), обеспечивает улучшение репаративных процессов, профилактику спаечной болезни, инфекционно-воспалительных осложнений.

4. Пре- и постменопауза.

Назначение оральных энзимов обеспечивает нормализацию липидного спектра, снижает коагуляционный потенциал, усиливает фибринолитическую активность крови, нормализует сосудисто-тромбоцитарный гемостаз.

Осложнения беременности, послеродового периода, при которых перспективно лечение оральными энзимами:

- варикозная болезнь и беременность;
- преэклампсия разной степени тяжести;
- гломерулонефрит и беременность;

- пиелонефрит и беременность;
- ревматизм и беременность;
- гнойно-воспалительные осложнения послеродового (послеоперационного) периода и их профилактика:

- эндометрит;
- перитонит после операции кесарева сечения;
- послеродовой мастит;
- послеродовой сепсис;
- венозный тромбоз (тазовый, глубоких и поверхностных вен нижних конечностей).

Таким образом, системная энзимотерапия – современный метод лечения, основанный на кооперативном воздействии целенаправленно составленных смесей протеолитических ферментов (энзимов) на весь организм в целом.

Препараты системной энзимотерапии более 30 лет успешно используются в клинической практике многих стран в различных областях терапии, хирургии, гинекологии и педиатрии при лечении острых и хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В последние годы спектр показаний для энзимотерапии распространился и на другие области медицины, в первую очередь на терапию злокачественных опухолей и вирусных заболеваний. С 1994 г. препараты для системной энзимотерапии зарегистрированы в России.

Поскольку полиэнзимные препараты воздействуют на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме, они обладают эффективным противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, антиагрегантным, иммуномодулирующим и вторичным анальгетическим свойствами.

Глава 2

АТИПИЧНЫЕ ФОРМЫ ГЕСТОЗА

АТИПИЗМ МОНОСИМПТОМНОГО И ПОЛИСИМПТОМНОГО ГЕСТОЗА

Ознакомление с современной литературой, касающейся атипично протекающего гестоза, показало крайнюю ее ограниченность. Учитывая трудность своевременной диагностики атипично протекающего гестоза, часть авторов обратилась к установлению доклинических (претоксикозных) его форм.

Под диагностикой доклинических форм гестоза понимают выявление атипично протекающего гестоза у женщин, у которых при неблагоприятных условиях внутренней или внешней среды возможен переход в клиническую форму [Фрейдлин И. И., 1970]. К прегестозу относят синдром лабильности артериального давления, патологическую прибавку веса, гипотонию беременных [Фрейдлин И. И., 1971]. Состоянием прегестоза являются изменения в состоянии капилляров беременных женщин [Орлова Н. И., 1969], метод капилляроскопии для ранней диагностики Balak (1963) считает наиболее перспективным в борьбе с гестозами.

Отек, или водянка беременных, относится к клинически моносимптомной форме гестоза. Скрытые отеки, определяемые только патологической прибавкой веса, являются его атипичной (стертой) формой [Петров-Маслаков М. А., 1961]. Однако в этом вопросе имеются разногласия. До недавнего времени прибавка в весе более чем на 300 – 350 г в неделю считалась патологической [Салганник Г. М., 1953; Беккер С. М., 1959; Персианинов Л. С., 1960]. Однако другие исследователи считают границей нормы 500 г в неделю [Гиллерсон А. Б., Бакиева Р. Г., 1961; Иванов И. П., Трофимова Н. К., Чашина Л. М., 1965; Орлова Н. И., Гаркова В. А., 1969; Härtig, 1967; Craddock, 1970].

В декабре 1977 г. на заседании ВОЗ по проблеме гестоза в Базеле была рекомендована следующая норма прибавки массы тела при физиологически протекающей беременности: прибавка за неделю не более 500 г, в месяц – 2000 г и за всю беременность – 13 кг [Rippman, Stamm, 1978].

Ряд исследователей считает, что если патологическая прибавка массы тела во II половине беременности, и особенно после 30 нед. беременности, отмечается неоднократно в течение 3 – 4 нед. и имеется отрицательный диурез, то можно ставить диагноз скрытого отека [Беккер С. М., 1959; Иванов И. П., 1966].

В последнее время число беременных со скрытыми отеками значительно увеличилось. Большинство авторов относит патологическую прибавку веса к раннему симптому гестоза [Яковлев И. И., 1931; Хмелевский В. М., 1956]. Нередко скрытый отек не переходит в наружный. При нефропатии одним из симптомов триады может быть скрытый отек [Канторович Л. И., 1958]. Анализируя 37 случаев эклампсии, Н. И. Орлова, П. Ф. Кусанина, С. М. Дьякова (1969) отмечают, что у 20 беременных единственным симптомом заболевания до приступа судорог был скрытый отек. Эти факты находятся в противоречии с мнением И. И. Фрейдлина (1971), считающего скрытые отеки прегестозом. К вышесказанному надо добавить, что, согласно данным Vedra, Pavlikova (1969), разница между средней прибавкой в массе тела у беременных с нормально протекающей беременностью и у женщин с беременностью, впоследствии осложненной гестозом, становится заметной уже с 10-й нед. беременности, составляя в среднем соответственно 58 г и 67,7 г в сутки.

ГИПЕРТОНΙΑ БЕРЕМЕННЫХ

Под гипертонией беременных понимают моносимптомный гестоз, который характеризуется повышением артериального давления при отсутствии отека и протеинурии, чаще во II половине беременности, у лиц, не страдавших ранее гипертонической болезнью. Большинство отечественных акушеров, за редким исключением [Стоцик Н. Л., Орлова Н. И., 1952], признает существование этой клинической формы гестоза [Эстеркин Э. С., 1955; Петров-Маслаков М. А., 1961; Петченко А. И., 1965; Грищенко В. И., 1968, 1977; Николаев А. П., 1972; Ferrari, Chinelli, 1978]. Гипертония беременных встречается, по данным литературы, у 2,3 – 13,2 % женщин из числа больных гестозом [Беккер С. М., 1970]. Такую разницу в цифровых данных можно объяснить разногласиями в определении цифровой границы величины артериального давления в норме и патологии. Так, М. С. Малиновский (1937) верхней границей нормы систолического артериального давления считает 135 мм рт. ст. и нижней – 75 мм рт. ст., Г. А. Ловачева (1961) – соответственно 135 и 90 мм рт. ст., А. П. Николаев – 125 – 130 и 80 – 90 мм рт. ст. Относительной гипертонией, чаще всего при гипотонии, считают повышение исходного давления на 30 % [Чеботарев Д. Ф., 1956]. С 1975 г. при ВОЗ создана Организация по гестозам. На IX конгрессе в Базеле (1977) постановили, что верхней границей нормы следует считать артериальное давление **135/85 мм рт. ст.** Первым патологическим повышением артериального давления следует считать 140/90 мм рт. ст. При наличии первичной гипотонии – повышение систолического давления на 30 мм рт. ст. или более и диастолического на 15 мм рт. ст. или более. По данным ВОЗ (серия технических докладов 628, Женева, 1980), принимаем за границу нормы у взрослых: уровень систолического давления равен или ниже 140 мм рт. ст. (18,7 кПа), а диастолического (5-я фаза тонов Короткова) – равен или ниже 90 мм рт. ст. (12,0 кПа). Однако ВОЗ рекомендует учитывать также, что абсолютным величинам артериального давления во время беременности придается иное значение, чем показателям, регистрируемым в период отсутствия беременности, поэтому было бы неверно экстраполировать показатели артериального давления, регистрируемые у беременных, на небеременных женщин. Даже незначительное повышение уровня артериального давления во время беременности имеет патогенное значение. Артериальное давление следует считать патологическим, если уровень диастолического давления равен или превышает 85 мм рт. ст. (11,3 кПа), независимо от уровня систолического давления; выявление таких показателей в III триместре беременности означает необходимость тщательного наблюдения (серия технических докладов 628, Женева, 1980).

При затяжном течении заболевания к гипертонии могут присоединиться отек и протеинурия, означая переход гипертонии беременных в нефропатию [Беккер С. М., 1970]. По данным И. И. Фрейдлина (1971), гипертония беременных на этой стадии осталась до родов лишь у 5,8 % из общего числа беременных, у которых был поставлен такой диагноз. Прогрессирование процесса с присоединением других симптомов гестоза выявлено у 24,6 %, выздоровление после проведенного лечения наблюдалось у 69,6 % женщин. Имеются данные, которые могут насторожить врача в отношении появления у беременной указанного гестоза. Исследования Л. Л. Окинчица (1915), Г. Г. Гентера (1937), Л. С. Павловой (1949) и соавт. показали, что во время беременности у здоровых женщин артериальное давление снижается в первую ее половину. По данным З. И. Лабутиной (1963), выявлено, что, если снижения артериального давления в начале беременности нет, возникает опасность появления в дальнейшем гестоза. Fallis, Zangford (1963) в своей работе показали, что артериальное давление 120/70 мм рт. ст. и выше до 24 нед. беременности может служить своеобразным индикатором того, что впоследствии у таких женщин может развиваться токсикоз. По данным И. П. Иванова и соавт. (1965), беременность на артериальное давление в среднем до 6-го

лунного месяца действует депрессорно. У женщин с понижением артериального давления в ранние сроки беременности гестоз встречался в 5 – 6 раз реже, чем у женщин, не имевших этого понижения.

ГИПЕРТОНΙΑ РОЖЕНИЦ, ИЛИ ГИПЕРТОНΙΑ В РОДАХ

Если в настоящее время моносимптомный гестоз в форме гипертонии беременных признается большинством авторов, то о гипертонии рожениц такого сказать нельзя. Однако интерес к этому вопросу повышается. Д. Ф. Чеботарев (1956) впервые рассматривает повышение артериального давления в родах как проявление скрытого гестоза. Я. М. Ландау, Ю. И. Фильцер (1965) считают, что повышение артериального давления в родах может быть у здоровых рожениц. С. Л. Ващилко и соавт. (1968) относят такое повышение артериального давления к функциональной гипертонии, но рассматривают его в разделе гестоза. К моносимптомной форме гестоза гипертонию рожениц относит также М. А. Петров-Маслаков (1961). И. И. Фрейдлин более подробно в последующие годы изучил этот вопрос. По его данным, гипертония рожениц встречается в 8 – 10 % случаев. Из 300 рожениц с гипертонией в родах у 92 (30,6 %) гипертония нарастала или переходила в полисимптомную стадию гестоза, причем преэклампсия имела место у 19 (6,4 %), эклампсия – у 3 (1 %). При анализе эклампсий автор установил, что у 18 (12,1 %) наблюдений (из 149) она возникала на фоне гипертонии рожениц. И. И. Фрейдлин также рассматривает гипертонию рожениц как моносимптомную форму гестоза. При постановке такого диагноза необходимо принять во внимание, что артериальное давление может повышаться (например, в приемном покое) у здоровых рожениц в результате психологического стресса [Winter, 1963].

ПРОТЕИНУРИЯ

Возникает вопрос, существует ли моносимптомный гестоз, характеризующийся только протеинурией. М. А. Петров-Маслаков, Л. Г. Сотникова (1971) допускают его существование. Зарубежные авторы [Rippman, Kyank, 1970, 1978; D'Antonio, 1971] также признают его. В классификации ВОЗ (Базель, 1978) в разделе моносимптомных токсикозов имеется гестоз-протеинурия, при этом в 24-часовой порции мочи должно быть более чем 0,5 % по Эсбаху.

Таким образом, в отношении моносимптомных форм гестоза, где ведущим признаком является отек, протеинурия или гипертония, в литературе отмечена возможность их перехода в дальнейшем в тяжелые полисимптомные формы гестоза вплоть до эклампсии. Это может происходить постепенно, в отдельных случаях внезапно. Выявлено, что гестоз чаще стал обнаруживаться до 30 нед. беременности.

Нами были проанализированы клинические данные у 597 беременных, госпитализированных в Институт акушерства и гинекологии РАМН им. Д. О. Отта² за последние годы.

К атипично протекающему гестозу мы относим: при отеке беременных наличие скрытых отеков при отсутствии явных, а при нефропатии, преэклампсии и эклампсии наличие только двух симптомов из триады Цангемейстера в любом сочетании. Кроме того, к типичному гестозу мы относим преэклампсию без неврологической симптоматики и эклампсию без судорог, клинические особенности которых будут рассмотрены ниже. При этом были взяты только те формы атипичного гестоза, которые от постановки диагноза и до послеродового периода не переходили в типичные. Все случаи атипичного гестоза, которые в дальнейшем протекали с полной триадой симптомов (полисимптомные) или с наружными отеками (моносимптомные) были отнесены к типичным.

² Далее ИАГ РАМН.

Как видно из табл. 12, выявлена большая частота атипичного гестоза у 288 (54,2 %) женщин. При этом важно отметить, что при гипертензивных формах гестоза с нарастанием его тяжести процент атипичного течения его уменьшался с 65,5 % при нефропатии до 22,6 % при эклампсии.

Таблица 12

Частота атипичного гестоза при различных клинических его формах

Клиническая форма гестоза	Всего беременных		В том числе атипичных	
	число	% *	число	% **
Отек беременных	112	$21 \pm 1,7$	39	$34,8 \pm 4,5$
Нефропатия	346	$65,2 \pm 2,0$	226	$65,2 \pm 2,5$
Преэклампсия	42	$7,9 \pm 1,1$	16	$38,1 \pm 7,5$
Эклампсия	31	$5,8 \pm 1,0$	7	$22,6 \pm 7,5$
Итого	531	100	288	$54,2 \pm 2,1$

* – % вычислялся от общего числа наблюдавшихся беременных; ** – % вычислялся к числу каждой клинической формы гестоза.

При рассмотрении характера симптомов атипичного токсикоза, представленных в табл. 13, можно было отметить наиболее частое сочетание гипертензии с отеком, реже – гипертензии с протеинурией и в незначительном числе случаев протеинурии с отеком. Наиболее частым симптомом была гипертензия, причем при преэклампсии и эклампсии она имела у всех больных.

Таблица 13

Характер клинических симптомов атипичного гестоза

Клиническая форма атипичного гестоза	Кол-во беременных	Гипертензия + протеинурия, число, %	Гипертензия + отеки, число, %	Отеки + протеинурия, число, %
Нефропатия	227	60 ($26,6 \pm 2,9$)	150 ($66,4 \pm 3,1$)	17 ($7,0 \pm 1,8$)
Преэклампсия	16	5 ($31,3 \pm 11,5$)	11 ($68,7 \pm 11,7$)	—
Эклампсия	7	7	—	—
Итого	250	72 ($29,0 \pm 2,9$)	161 ($64,6 \pm 3,1$)	17 ($6,4 \pm 1,5$)

При изучении сроков беременности, при которых распознавался гестоз, типично или атипично протекающий (в некоторых случаях эти сроки установить не удалось), выявлено следующее. Гипертония беременных появляется относительно поздно и достигает наибольшей частоты в родах (36 % или 55,6 %); при отеке беременных наблюдается более раннее распознавание этой патологии, в сроки беременности 18 – 28 нед., причем в 5 раз чаще при атипичной ее форме по сравнению с типичной (69,1 % и 13,0 %, $t = 6,6$).

При нефропатии наиболее часто гестоз распознавался при сроках беременности 29 и более недель и, что особенно важно, примерно в $\frac{1}{3}$ случаев он впервые был распознан в процессе родов. Раннее распознавание при сроках беременности 18 – 28 нед. было у небольшой части женщин, но при атипичном гестозе почти в 3 раза чаще, чем при типичном (7,4 % и 2,6 %). Заслуживает внимания тот факт, что у 40,6 % беременных типичный гестоз был

впервые выявлен в процессе родов. При возникновении атипичной нефропатии в родах преобладали «чистые» формы над сочетанными (52,2 % и 12,5 %, $t = 6,4$). Обращает на себя внимание большой процент возникновения в родах нефропатии – как типичной, так и атипичной (38,8 %). Что касается преэклампсии и эклампсии, то эти клинические формы гестоза распознавались не ранее 29 нед. беременности, и особенно часто как при атипичной, так и при типичной формах впервые в родах (78,2 % при атипичной и 62 % при типичной).

При изучении вопроса о том, какой симптом «классической» триады появляется первым при осложнении беременности полисимптомным гестозом, нами было установлено, что гестоз может начинаться с *любого из трех симптомов*. При анализе 238 случаев нефропатии преэклампсии и эклампсии оказалось, что у 191 (80,2 ± 2,6 %) беременных гестоз начинался с отеков; у 29 (12,2 ± 2,1 %) – с гипертензии; у 18 (7,5 ± 1,7 %) – с протеинурии. Статистически достоверной разницы в частоте распознавания первых симптомов типично и атипично протекавших гестозов не выявлено. Так, типичный гестоз (всего 98) начинался с отеков у 82 (83,6 ± 1,7 %) беременных; атипичный (всего 140) – у 109 (78,0 ± 3,5 %) ($p > 0,05$); с гипертензии – у 10 (10,4 ± 3,0 %) и у 19 (13,6 ± 2,8 %) ($p > 0,05$); с протеинурии – у 6 (6,1 ± 2,4 %) и у 12 (8,6 ± 2,3 %) ($p > 0,05$).

При анализе степени выраженности симптомов триады типично и атипично протекавшей нефропатии не выявлено статистически достоверного различия в степени гипертензии. Отмечено преобладание при типичной нефропатии над атипичной частоты наличия значительных отеков наружных в 3 с лишним раза ($t = 3,2$). При рассмотрении в этом аспекте преэклампсии и эклампсии статистически достоверной разницы в выраженности симптомов не было отмечено, за исключением протеинурии с количеством белка в моче до 1 %, где атипичные формы преобладали над типичными в 1,5 раза ($t = 3,1$).

При изучении частоты и характера основных неврологических симптомов при преэклампсии и эклампсии, типично и атипично протекавших, выявлено, что наиболее частым неврологическим симптомом были головная боль, головокружение (86,3 ± 4,02 %), нарушения зрения (38,3 ± 5,7 %), боли в подложечной области (9,5 ± 3,4 %), тошнота, рвота (23,3 ± 4,9 %). Можно лишь отметить некоторое преобладание в частоте симптомов у типично протекавших гестозов над атипичными. В клинической практике широкое распространение получила методика измерения артериального давления на обоих предплечьях. Нами изучена частота патологической асимметрии плечевого артериального давления (разница более 10 мм рт. ст.) при различных клинических формах типично и атипично протекающего гестоза. Так, при отеке беременных патологическая асимметрия выявлена у 8,94 ± 2,7 %, при гипертензии у беременных – у 31,8 ± 5,7 %, при нефропатии – у 34,7 ± 2,7 %, при преэклампсии и эклампсии – у 69,8 ± 5,3 %. Всего патологическая асимметрия наблюдалась у 202 (33,8 ± 2,0 %) беременных. Эти данные показывают, что частота патологической асимметрии увеличивается по мере нарастания тяжести гестоза, достигая при преэклампсии и эклампсии 69,8 ± 5,37 % случаев. Установлено также, что типично протекающая нефропатия чаще имеет патологическую асимметрию, чем атипичная ($t = 3,2$).

Существенный интерес представляет изучение состояния глазного дна при разных формах гестоза с гипертензивным синдромом. Выявлено, что типично протекавшие гестозы имели чаще изменения в глазном дне по сравнению с атипично протекавшими ($t = 3,3$). Так, из 110 беременных с типичным гестозом изменения глазного дна отмечены у 49,0 ± 4,8 % против 28,7 ± 3,9 % при атипичном токсикозе ($t = 3,3$). Женщины с гипертонической болезнью, имеющие органические изменения глазного дна, а также имевшие в прошлом заболевания глаз с подобными изменениями, из клинического анализа были исключены. Что касается изменения в характере глазного дна, то на 242 исследования в абсолютном большинстве мы имели гипертоническую ангиопатию от легкой степени до тяжелой. Только в 20 – 25 наблюдениях из 242 были найдены органические изменения в сетчатке и зрительном нерве, что

составляет 8,2 – 10,3 %. Кроме того, изменения в глазном дне становятся чаще и выраженнее при более тяжелой клинической форме гестоза, сопровождающейся высокой гипертензией.

В заключение данного раздела, касающегося клинических моносимптомных форм гестоза, следует сделать одну оговорку. Далеко не все акушеры учитывают, что гестоз по своей природе всегда полисимптомен, поэтому он и рассматривается как заболевание всего организма. Это доказывается многочисленными клинико-лабораторными исследованиями. Однако внешнее отражение гестоза на каком-то этапе беременности может проявляться только одним клиническим симптомом из числа установившихся и достоверно признанных. Это подтверждается нередким переходом гестоза моносимптомного в полисимптомный. Следует также учесть высказывание М. А. Петрова-Маслакова и Л. Г. Сотниковой (1971): «В настоящее время нередко наблюдаются моносимптомные формы гестоза или такие, при которых более или менее отчетливо выражен один симптом, чаще всего это будет протеинурия или гипертензия, в то время как другие проявления выражены значительно слабее или даже совсем отсутствуют. Однако это не значит, что подобная форма гестоза обязательно будет протекать благополучно и не вызовет отрицательных последствий у матери и ребенка. Те случаи эклампсии, которые возникают в момент родов, чаще всего именно так и протекают».

АТИПИЗМ ПОЛИСИМПТОМНОГО ГЕСТОЗА У БЕРЕМЕННЫХ

НЕФРОПАТИЯ

Гестоз следует рассматривать как единый процесс с различными стадиями и формами своего проявления. К этому мнению пришло большинство современных авторов. К полисимптомным гестозам относят нефропатию, преэклампсию и эклампсию. В понятие нефропатии, как известно, включается клинический синдром: протеинурия, отеки, гипертензия. Эти симптомы известны под названием триады Цангемейстера, который описал их в 1912 г. Эту триаду называют часто еще «классической». Однако в период Великой Отечественной войны, в послевоенное время и особенно в последние 10 – 15 лет стали появляться отдельные сообщения об атипизме в течении нефропатии. Если в прошлом нефропатия появлялась чаще при сроке беременности 35 – 36 нед., то теперь стала выявляться гораздо раньше. С. М. Беккер (1970) указывает на появление этой формы гестоза с 25 – 26 нед., причем такое «омолаживание» гестоза автор относит в основном к сочетанным формам. Б. Л. Басин, Г. Д. Терещенко (1968) в своей работе отмечают, что у 10,6 % беременных по отношению к общему числу рожениц с гестозом заболевание впервые возникло до 30 нед. беременности. При этом из 126 беременных у 32 (25,4 %) гестоз был диагностирован при сроке до 20 нед. беременности; у 39 (31 %) – в сроки от 20 до 25 нед. беременности; у 55 (43,6 %) – от 26 до 30 нед. А. П. Николаев (1972) пишет в своей монографии: «Приходится, хотя и редко, видеть возникновение гестоза и в более ранние сроки – на 25 – 24-й и даже на 21 – 20-й нед. беременности». При этом автор подчеркивает («но далеко не как правило»), что такое раннее проявление гестоза связано при сочетании его с гипертонической болезнью, с многоводием, многоплодием, пузырным заносом и т. п.

Большинство авторов [Иванов И. П., 1966; Vedra, Pavlikova, 1969; и др.] считает, что при осложнении беременности гестозом (нефропатией) первым симптомом является отек скрытый; затем, но не всегда, наружный; далее повышается артериальное давление и еще позднее появляется белок в моче. Однако Winter (1963) считает повышение артериального давления в большинстве случаев первым признаком начинающегося гестоза.

Одним из главных признаков атипизма нефропатии является отсутствие в большом количестве клинических наблюдений «классической» триады симптомов. По этому поводу М. А. Петров-Маслаков и Л. Г. Сотникова (1971) пишут: «Классическая триада (отеки, альбуминурия и гипертензия), как обязательный симптомокомплекс гестоза, окончательно утратила свое диагностическое значение. В настоящее время все чаще встречаются... стертые формы токсикозов, которые нередко комбинируются с хроническими инфекционными и неинфекционными заболеваниями, резко изменяющими клиническое течение токсикозов». К мнению о частом отсутствии триады симптомов присоединяется большинство отечественных и зарубежных авторов, в связи с чем появление двух симптомов из триады в любом сочетании позволяет поставить диагноз нефропатии [Иванов И. П., 1966, 1969; Бакиева Р. Г., Ильин И. В., Демидов В. Н., Бархатова Т. П., 1974; Andriac et al., 1967; Colleta, Aldini, 1971]. Так, по данным В. И. Бодяжиной и Л. Л. Чижиковой (1961), триада симптомов наблюдалась у 52,2 – 58 %, М. Н. Волох-Исаева (1968) выявила ее у 65,7 %, Л. Н. Старцева, К. А. Разина, Н. А. Кадлец, Е. П. Ступина (1970) – у 24 – 28,9 %, А. П. Николаев (1972) – у 52,5 – 58 %, Nicolescu и соавт. (1964) – у 19 – 23,7 % беременных. Главным кардинальным симптомом нефропатии, встречающимся наиболее часто, является повышение артериального давления. Winter (1963) при анализе 690 больных с нефропатией отмечает, что при частом отсутствии

триады симптомов первым и наиболее важным является гипертензия, которую он нашел у 90 % больных (артериальное давление свыше 140/90 мм рт. ст.); отеки и протеинурия (свыше 1 % белка) были выявлены у 50 % больных. В. Ф. Алифорова (1972) из 79 больных тяжелой нефропатией, преэклампсией и эклампсией нашла артериальную гипертонию у 87,5 %, протеинурию у 71,4 % и отеки у 68,5 %.

ЭКЛАМПСИЯ

В настоящее время частота эклампсии, особенно с судорогами, значительно уменьшилась, течение ее стало более легким, снизилось число припадков. Однако материнская смертность от эклампсии, хотя и снизилась, все же продолжает оставаться относительно высокой.

Судорожная форма эклампсии

Появлению приступа обычно предшествует ряд признаков. Повышается артериальное давление, но не всегда; нередко случаи эклампсии, когда АД остается нормальным; пульс становится напряженным, иногда повышается температура, бывает желтуха. Количество мочи уменьшается, в ней отмечается много белка. Однако часто эти предвестники отсутствуют.

Обычно незадолго (за несколько минут) до приступа наблюдается последовательное подергивание отдельных групп мышц лица и рук, распространяющееся в дальнейшем на остальные мышцы и переходящее в типичные судороги; судороги бывают выражены иногда настолько резко, что больная как бы подскакивает на кровати. Одновременно с сокращением мышц взгляд больной становится как бы застывшим (безумным), глаза фиксируются в определенном направлении и только слегка поворачиваются кверху или в сторону. С наступлением припадка веки начинают дрожать (мигание), глаза закрываются (глазное яблоко отходит в сторону и кверху), зрачки суживаются (бывает состояние зрачков обычное) и из слезного мешка начинают скатываться слезы, нередко в обильном количестве. Наличие этих симптомов требует немедленного введения между коренными зубами больной резинового клина или рукоятки ложки, обернутой полотенцем, и в отдельных случаях даже легкого ингаляционного наркоза (эфир, фторотан), что в принципе, конечно, нежелательно. Иногда этим удастся предотвратить развитие дальнейших симптомов или ослабить их.

Вскоре к этим явлениям присоединяется тетаническое сокращение мышц лица и затылка с отдельными подергиваниями; голова больной откидывается назад. Вначале рот больной бывает несколько приоткрыт, а затем челюсти крепко стискиваются. Судороги захватывают все тело. Кулаки сильно сжимаются. Вскоре (в среднем через полминуты) тетанические судороги переходят в клонические.

Одновременно с этим останавливается дыхание, наступает асфиксия (резко синее лицо и тело), изо рта вытекает пена, нередко с примесью крови (прикус языка, резкое стискивание челюстей и выделение крови из десен). Но вскоре появляется глубокий вздох с храпом, и больная начинает медленно, весьма глубоко дышать. Одновременно изо рта обычно выделяется много слюны с примесью крови; если слюну своевременно не удалить, то больная может непроизвольно аспирировать ее в дыхательные пути. Вслед за восстановлением дыхания внешний облик больной изменяется: лицо, а затем и тело приобретают нормальную окраску, дыхание становится равномерным, но сознание возвращается не скоро. Припадок обычно продолжается 1 – 2 мин., но нередко бывает короче или, наоборот, длится 5 – 6 мин.

Нередко больная уже после первого припадка впадает в глубокое коматозное состояние, которое длится 10 – 20 мин. Коматозное состояние указывает на угнетение коры головного мозга. Затем сознание больной проясняется, если только к этому времени не начинается

новый приступ. Следующий припадок наступает обычно через 1,5 – 3 ч, нередко раньше или позднее при сильных головных болях. После второго припадка сознание возвращается еще через больший промежуток времени, нежели после первого; после 3 – 4 припадков оно не возвращается длительно.

Период припадков обычно продолжается около суток; относительно редко (15 %) повторные припадки бывают на 2-е и 3-и сутки. После многих припадков (10 – 15) у больной начинает ослабевать сердечная деятельность. В этих случаях пульс бывает частый – 110 – 120 уд./мин., слабого наполнения; дыхание учащается; нередко присоединяется отек легких и т. п. Припадки бывают неодинаковой продолжительности и различной силы, что, как полагают некоторые авторы, зависит от степени интоксикации организма и состояния его защитных сил. Бывало, когда женщины, имевшие от 50 до 200 припадков, оставались в живых. Однако это вовсе не значит, что количество припадков не оказывает влияния на состояние больной эклампсией [Яковлев И. И., 1953]. Во время припадков количество белка в моче резко нарастает, в отдельных случаях наблюдается наступление полной анурии. Наряду с этим отмечаются случаи эклампсии, когда белок в моче не определяется и количество последней резко не уменьшается.

К числу неблагоприятных симптомов, имеющих значение в прогнозе, следует отнести:

- 1) частые, следующие друг за другом судороги;
- 2) пребывание женщин в коматозном состоянии после припадков;
- 3) резкое снижение диуреза, кровавая моча;
- 4) желтуха (указание на поражение печени);
- 5) подъем температуры тела;
- 6) высокое артериальное давление с малой амплитудой или резкое падение его;
- 7) клочущее дыхание (указывает на отек легких).

Основные принципы ведения больной при эклампсии

Акушер должен знать, что различные подготовительные мероприятия предпринимаются и в зависимости от того, доставлена ли больная в сознательном или бессознательном состоянии. Очистительные клизмы больным, находящимся в бессознательном состоянии, как правило, не применяются, за исключением случаев чрезмерного переполнения кишечника. Душ при приеме заменяют обтиранием тела полотенцем, смоченным теплой водой или разведенным спиртом; эта процедура делается в постели. Подготовку больной производят обязательно под наркозом (эфирным, фторотановым и т. п.); одновременно с влагалищным исследованием у больной берут катетером мочу для исследования.

При наличии условий для немедленного родоразрешения больную переводят в операционную (наркоз при этом не прекращается) или помещают в родильную палату, в которой создается специальная обстановка. Больную желательно поместить в отдельную (одна койка) просторную, хорошо проветриваемую палату, температура воздуха в которой должна быть 15 – 16 °С. Комната должна быть достаточно изолирована от родильного зала и служебных помещений, чтобы в нее не проникал шум. Окна затемняют днем шторами, создавая в комнате полумрак. При эклампсии отмечается повышенная рефлекторная возбудимость. Поэтому резкий свет, шум, раздражение кожи могут спровоцировать наступление припадков. В палате, где находится больная эклампсией, запрещается громкий разговор; хорошо подготовленный ухаживающий персонал должен неотлучно находиться возле нее. Кровать изголовьем придвигают к стене, чтобы можно было подойти к больной с двух сторон; по бокам кровати вставляют в виде бортов две гладко выструганные доски для предупреждения случайного падения на пол в момент припадков. Прежде чем уложить больную, постель предва-

нительно согревают грелками; рекомендуется класть ее на водяной матрац или по крайней мере на резиновый круг.

Положение больной – преимущественно на правом боку, а при подозрении на возможность возникновения пневмонии после многих припадков следует менять положение для вентиляции отдельных участков легких. Под голову и верхнюю часть туловища подкладывают подушку или укладывают на специальную раму или специальную кровать, чтобы облегчить дыхание и предотвратить возможность возникновения легочных заболеваний, нередко поражающих больных эклампсией. Тело больной покрывают теплым, но легким одеялом. С целью повышения диуреза на поясничную область с обеих сторон, а затем к ногам помещают пузыри с горячей водой. Надо следить за тем, чтобы температура резинового мешка не была чрезмерной, так как больные весьма чувствительны к ожогам. Теплота, вызывая пот, успокаивает нервную систему и устраняет спазм сосудов. В круг обязанностей ухаживающего персонала входит также тщательное наблюдение за полостью рта, так как при плохом уходе на слизистой оболочке легко образуются афты, изъязвления; следить за очищением носа, чтобы создать лучшие условия для дыхания.

При припадках эклампсии следует оберегать больную от ушибов, а язык ее – от укусов; тотчас же после припадков и в промежутках между ними надо давать кислород. Если у больной эклампсией имеются вставные зубы, то они должны быть извлечены изо рта. С целью предохранения языка от укуса и улучшения дыхания при эклампсическом припадке необходимо, как уже говорилось, закладывать между задними коренными зубами резиновый клин или рукоятку ложки, обернутую полотенцем. Резиновый клин или ложка с обернутой рукояткой должны быть всегда наготове, так же как шприц, капельница, ингаляционные анестетики и кислород. Вдыхание кислорода действует весьма благотворно: у больной улучшается дыхание, исчезает цианоз и возвращается сознание. При появлении предвестников припадков (двигательное беспокойство, типичное почесывание пальцами под носом, судороги отдельных мышц лица, продолжительная фиксация глаза в одну точку и т. п.) больной немедленно дают кратковременный (5 – 10 мин.) эфирный или фторотановый наркоз, предупреждающий развитие судорог.

Если же припадок начался, то ухаживающий персонал должен ограничиться введением между коренными зубами резинового клина или рукоятки ложки с целью предотвратить прикусывание языка и облегчить дыхание. Во время припадков больную вводить в наркоз не следует. Это не только бесцельно, но и вредно, так как дыхание больной затруднено до степени возникновения асфиксии. Применение же кислорода в этих случаях более целесообразно, и только в исключительных случаях во время припадков допускается применение ингаляции эфира.

В течение первых 24 ч после первого припадков за больной, перенесшей эклампсию, и ее ребенком должно быть установлено непрерывное наблюдение.

ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ В АТИПИЗМЕ ГЕСТОЗА

ДИАГНОСТИКА

По данным многих исследований, в основе клинических проявлений гестоза лежат нарушения нервной регуляции сосудистой системы. Эти нарушения приводят к различным функциональным и морфологическим изменениям в организме [Иванов И. П., 1953; Новиков Ю. И., 1955, 1970; Беккер С. М., 1954; Кулавский В. А., 1977 и др.]. Отсюда понятен интерес к основному признаку гестоза – повышению артериального давления, тем более в настоящее время, когда установлено, что нефропатия и даже эклампсия могут развиваться при «нормальных» цифрах артериального давления [Туроверова Н. И., Беккер С. М., 1959]. Установлено, что значение имеют не абсолютные цифры максимального и минимального артериального давления, а повышение давления по сравнению с исходным, изучение его в динамике [Чеботарев Д. Ф., 1956]. Особое значение имеет нарастание диастолического и уменьшение отсюда пульсового давления [Беккер С. М., 1960]. Падение пульсового давления в поздние сроки беременности до 30 мм рт. ст. и ниже за счет повышения диастолического, при норме 40 – 50 мм рт. ст. [Мясников А. Л., 1954], многие авторы рассматривают как признак, предшествующий появлению гестоза [Иванов И. П., 1966].

АСИММЕТРИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Впервые асимметрию артериального давления при гестозе при измерении на обеих руках в пределах 10 – 40 мм рт. ст. при нормальной беременности наблюдали И. П. Иванов и В. А. Голубев (1961), затем О. Г. Баранова (1964), К. А. Атаев (1967) и др. Асимметрия максимального артериального давления (более 10 мм рт. ст.) при гестозах была отмечена в 38,7 % наблюдений, а минимального – в 21,9 % и среднего давления – в 23,7 % [Ващилко С. Л., 1969]. Этот же автор подчеркивает, что при сочетанных формах гестоза асимметрия артериального давления встречается чаще и бывает более выражена. Выявлена зависимость между тяжестью гестоза и степенью асимметрии, т. е. чем больше выражена асимметрия, тем тяжелее форма гестоза [Атаев К. А., 1967; Николаев А. П., 1971]. Поэтому установление асимметрии является методом ранней диагностики гестоза, особенно атипичного [Атаев К. А., 1967], а И. И. Фрейдлин (1970) считает выявленную асимметрию проявлением доклинической стадии гестоза (прегестоза).

ВИСОЧНОЕ (ТЕМПОРАЛЬНОЕ) И НОЖНОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Изменение артериального давления на руках не всегда отражает тяжесть состояния сосудистого тонуса всего организма [Глушков Е. С., 1971], особенно при гестозе. Поэтому ряд исследователей обратились к изучению височного давления. В норме височное давление равно примерно половине (0,4 – 0,6) максимального артериального давления на плечевой артерии, что также имеет место при неосложненном течении беременности. При гестозе височное давление очень часто бывает повышенным, составляя 0,7 и более плечевого. Измерение давления в височных артериях и определение височно-плечевого коэффициента (ВПК) является ценным методом выявления ранних проявлений гестоза [Братушиц

Г. Я., 1959; Персианинов Л. С., 1960; Баранова О. Г., 1964]. Более того, нередко повышение височного давления предшествует появлению других клинических симптомов гестоза [Персианинов Л. С., Атаев К. А., 1967], при этом довольно часто височное давление бывает повышенным, а артериальное давление остается нормальным [Петров-Маслаков М. А., Сотникова Л. Г., 1971]. Повышение височного давления и нарастание ВПК наблюдается при всех стадиях гестоза, но наиболее часто при тяжелых его формах, являясь неблагоприятным прогностическим признаком [Атаев К. А., 1967; Николаев А. П., 1971].

В последнее время появились сообщения об измерении артериального давления на нижних конечностях. Сравнивая показатели артериального давления на руках с таковыми на ногах, С. Л. Ващилко (1970) делает вывод, что, наряду с повышением АД на руках при преэклампсии и эклампсии, наблюдается более выраженная гипертензия на ногах, которая удерживается в послеродовом периоде более длительно, чем на руках. В другой работе С. Л. Ващилко (1970) отмечает, что наибольшая разница показателей артериального давления наблюдается при отеке беременных, причем с повышением тяжести гестоза эта разница уменьшается, что, по мнению автора, имеет диагностическое значение при распознавании разных форм гестоза, когда на ногах гипертензия выявляется раньше.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «ЛитРес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на ЛитРес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.

akusher-lib.ru